UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Gyógyszer
66
R 1986 APR 25

Farmacia

REFERÁLVA

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE :

Redactor responsabil : prof. D. GR. CONSTANTINESCU
Redactor responsabil adjunct : prof. V. STĂNESCU
Secretari responsabili de redacție : conf. VASILICA ANTONESCU
prof. ST. TĂMĂȘDAN

MEMBRI :

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), prof. V. CIOCÂNELEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRĂU (Iași), farm. I. CRUCEANU, prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FÎRȘITORU, farm. M. GEORGESCU, prof. I. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, prof. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, prof. D. OȚELEANU, farm. V. POPOVICI (Timișoara), conf. I. POPA, farm. NICULINA POPA, conf. E. PUȘCARU, conf. N. TUCHEL, farm. R. VASILIEV

1

IANUARIE — MARTIE 1986

M

CONTENTS

Page

GENERAL REPORTS

Adriana Popovici — *Liposomes — Drug Vectors* 1

ORIGINAL WORKS. EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS

Adriana Popovici, I. Oprişor, I. Papp, L. Stef, I. Bogathai, Claudia Danciu — *Study of Magnesium Bioavailability in New Solid Products* . . . 23

Maria Neamţu, R. Săndulescu, I. Grecu — *Complex Combinations of Some Bioelements with Amino Acids. 2. Simple and Mixed Complexes of Mg(II) and Al(III) with Amino Acids* 29

V. Bota, Alexandrina Oşan, Iulia Kovács, I. Máthe, Marioara Ţambrea — *Study of the Protective Action of Iron on Catalase Activity after the Administration of Phenylbutazone* 39

Laurenţia Ilea, M. Tămaş — *Study of the Flavonoids of Bettulla verucosa* 45

C. Sârbu, C. Mărunţoiu — *Separation and Detection of Some Thiobenzamides by Thin Layer Chromatography* 51

A. Gyeresi, Klaudia Szantho, L. Fülop — *Determination of the Content in Total Alkaloids, of Hyoscyamine respectively in Scopoliae luridae radix and Scopolia Extracts* . . . 55

Mirela Făgărăşan, E. Făgărăşan, I. Quai, T. Toma, Maria Ionescu — *Study of Amitriptyline Metabolism in the Guinea Pig. Morphopathologic Implications* 59

REVIEWS

REPORTS

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ
A SOCIETĂȚII
DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 10, Sectorul I – Telefon 13.89.73 – 14.10.71

VOLUMUL XXXIV IANUARIE 1 MARTIE 1986

REFERATE GENERALE

Lipozomii — vectori medicamentoși*

Adriana Popovici

Facultatea de Farmacie, Tg. Mureș

Cercetările biofarmaceutice din ultimele decenii au scos în evidență dificultatea de a asigura biodisponibilitatea integrală a substanțelor active, datorită factorilor multipli care survin atît în faza farmaceutică a acțiunii medicamentului, cît și în faza farmacocinetică.

În vederea optimizării eficienței terapeutice, se recurge la modularea biodisponibilității, prin facilitarea dirijării cu predilecție a medicamentului spre receptorii biologici cu ajutorul unor forme speciale de transport care prezintă selectivitate în dirijarea și regăsirea țesutului „țintă" realizînd concentrații terapeutice elevate în biofază. Aceasta impune „recunoașterea" receptorilor specifici de către transportul substanței medicamentoase (16, 21, 30, 31, 35).

Ingineria farmococinetică tinde să creeze prin optimizarea formulării, sisteme care să asigure biodisponibilitatea dorită a substanței medicamentoase. Dintre acestea, sistemele medicamentoase cu cedare controlată se impun prin avantajele majore pe care le manifestă : 1) realizarea unor concentrații ridicate terapeutice și constante în organism ; 2) realizarea unor concentrații terapeutice eficace cu selectivitate pentru organul afectat ; 3) posibilitatea dirijării substanței medicamentoase către celulele „țintă".

Între modalitățile actuale și de perspectivă, de condiționare a medicamentelor care facilitează transportul eficient la celulele țintă se

* Lucrare prezentată la Simpozionul de Tehnică farmaceutică USSM, Secția de Farmacie, Tg. Mureș, 24 aprilie 1985.

situează transportorii („carriers lizozomotropi, care sînt organite celulare participante la metabolismul celular și extracelular. Substanțele lizozomotrope sînt dotate cu un tropism spre lizozomii celulari, calitate care poate fi conferită artificial unor substanțe active prin cuplarea lor cu un transportor adecvat. Prin acest artificiu tehnologic pot fi vehiculate substanțe medicamentoase spre țesuturi specifice. Ca vectori medicamentoși lizozomotropi, care deschid noi perspective terapeutice sînt menționați :

— unele macromolecule care acționează ca chelatori transportînd („carriers") medicamentul și facilitînd ajungerea lui la țesutul patologic. Dintre macromoleculele utilizate pentru efectul „carrier", enumerăm următoarele : (tabelul I) (7, 9, 15, 35).

Tabelul 1

„Carrieri" pentru medicamente

Natura transportului	Celula „țintă" sau modul de acțiune
Macromolecule :	
1. *Anticorpi*	Diferite celule (ca cele maligne)
2. *Proteine* :	
Asialoglicoproteine	Parenchim hepatic, celule sinusoidale
Asialoglicoforina	Celule Kuppfer
Glicoproteina	Fagocite mononucleare, celulele măduvei osoase
Alfa *L*-iduronidaza	Fibroblaști
Beta hexozaminidaza A	Sinaptozomii din creier
Beta *D*-glucuronidaza	Fibroblaști
Neoglicoproteine	Macrofage alveolare
Asialo — LDL	LDL — receptori
Polilactoze LDL	Celulele parenchimului hepatic
Melanotropina	Celulele din melanoame
Concavalina A	Celule diferite (ascita Erhlich, fibroblaști)
3. *Alte macromolecule* :	
Monofosfopentamanoza	Fibroblaști
Polilizina	Celule ovariene
Dextranul	Crește timp de înjumătățire plasmatică
Polietilenglicolii	Cresc viața medie a medicamentelor
4. *„Carrieri" celulari* :	
Neutrofile	Arii de inflamație
Plachete	Macrofage
Eritrocite	Celule Kuppfer
5. *Sintetice* :	
Polimeri magnetici	Arii de organism supuse unui cîmp electromagnetic
Microsfere acrilice	Celule cu rol fagocitar
Microsfere de albumină	Parenchim pulmonar
Nanocapsule din polialkil acrilați	Celule cu rol fagocitar
Nanocapsule cu acid poli (coca-prolactan) lactic	Depozit temporar de medicamente

— anticorpi antitumorali, legați de medicamente antineoplazice ;

— glicoproteinele, care prin grupările glucidice se pot fixa pe diferiți receptori ;

— lipoproteinele ; s-a constatat că alfa glucozidaza care ar putea fi introdusă prin intermediul lizozomilor în fibroblaștii pacienților cu anomalii de stocare a glicogenului, afecțiune în care enzima e deficitară (40) ;

— „carrieri" celulari între care eritrocitele (11, 21) conțin o enzimă nestabilă *(beta glucozidaza)* care crește clearance-ul hepatic al acestor celule. Eritrocitele prezintă și avantajul că previn răspunsul imun la antigenii înglobați, fapt util în terapia cu enzime. În această categorie sînt incluse și neutrofilele și plachetele (2) ;

— diferiți polimeri sintetici ;

— lipozomii (L) sînt printre cei mai importanți vectori lizozomotropi cercetați în prezent, propuși pentru potențialul lor transportor, ca vectori pentru medicamente, în ultimii 10—12 ani. Au fost descriși încă din 1945 (Teitel-Bernard, 40), dar numai la începutul deceniului șase s-a acordat o atenție mai mare studiului asupra proprietăților sistemelor lipide-apă ca modele pentru structurile biomembranare. Dervichian, Bangham, Luzzati și Chapman au studiat aceste sisteme din diferite puncte de vedere (8, 3, 5).

Lipozomii sînt vezicule multilamelare (MLV), preparate după procedeul lui Bangham (1965) (3), descrise inițial de Papahadjoupoulos, Miller (1967) și Hvang (1969). Aceste preparate sînt folosite ca sistem de membrană model și ca sisteme transportoare („carriers") pentru imersia intracelulară a medicamentelor și macromoleculelor (Gregoriadis, 1978, Poste și colab., 1976, Tyrell și colab., 1976) (13, 37, 39).

Lipozomii sînt vezicule alcătuite din unul sau mai multe straturi concentrice de fosfolipide bistratificate care includ compartimente apoase conținînd medicamentul necesar. Utilizate ca vectori *in vivo* pentru principii active, deschid în terapeutică posibilități multiple în realizarea unei cedări controlate a medicamentului. Sînt microsfere cu un diametru între 25 nm pînă la cîțiva micrometri. Această structură se bazează pe un schelet fosfolipidic bistratificat realizat între derivați ai acidului fosforic cu aminoalcooli (aminoetanol, colina), oxiaminoacizi (serina) sau cu zaharuri aminate, în prezența colesterolului, asociat în raporturi molare diferite cu fosfolipidele (fig. 1). Datorită acestei structuri (L) pot include numeroase substanțe medicamentoase și pot fi fagocitate de celulele organismului, iar conținutul lor ajunge în țesutul patologic.

Utilizarea lor prezintă următoarele avantaje majore (15, 20) ;

— realizarea unor niveluri tisulare mai ridicate decît pe alte căi de administrare (cazul gentamicinei) ;

— rezistența la acțiunea sucului pancreatic ;

— se concentrează în cantități ridicate realizînd un efect terapeutic crescut, față de amdinistrarea orală (actinamicina D) ;

— sînt degradabili și cu toxicitate redusă ;

— sînt puțin stabili, eliberînd substanța medicamentoasă ;

— încapsularea protejează medicamentul și metabolizarea lui ;

— prezintă un efect citostatic prelungit, în cazul medicamentelor antineoplazice ;

— efectele secundare sînt diminuate ;

— substanțele cu potențial cardiotoxic pătrund în măsură redusă.

După Gregoriadis (15) interacțiunea dintre (L) și organism este dependentă de numeroși parametri, cum sînt :

1. *Proprietățile lor fizico-chimice :* mărimea, compoziția, fluiditatea membranară, încărcarea electrică de suprafață, permeabilitatea membranară, stabilitatea și grupările chimice pe suprafață.

2. *Natura medicamentului* încorporat în vezicule : greutatea lui moleculară, solubilitatea, încărcarea electrică.

3. *Interacțiunea cu mediul :* toxicitatea, imunogenitatea, biodegradabilitatea, transportul prin membrane, și modul de acțiune al medicamentului.

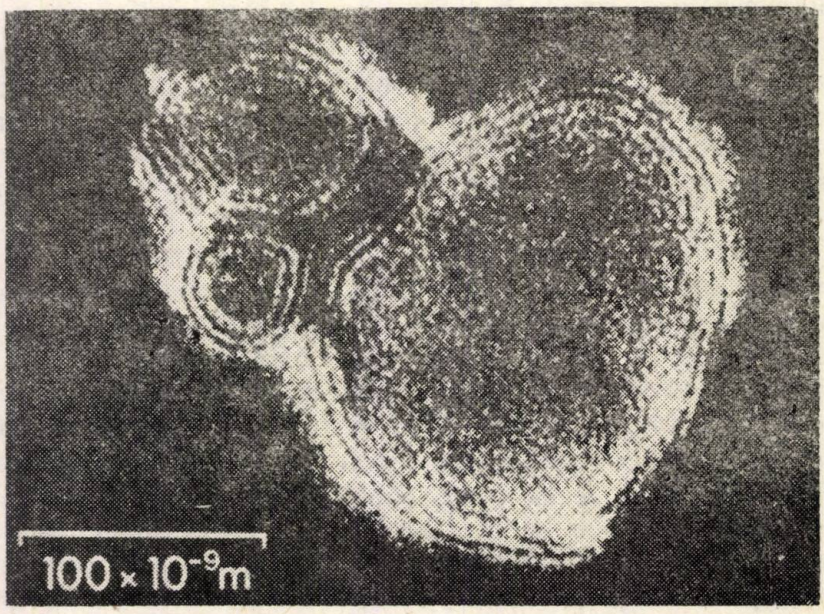


Fig. 1. — Microfotografie electronmicroscopică a unui lipozom multilamelar (pe bază de : fosfatifilcolină 500 mg, colesterol 70 mg și substanță activă).

Obiectivul major al utilizării (L) în organism este posibilitatea de interacțiune cu celulele din organism în care lipozomii pot introduce conținutul lor (14, 16, 31). Medicamentul este reținut de transportor timpul necesar pentru accesul efectiv și interreacția cu celulele patologice, după care trece prin membrane. Se poate conta pe o reacție

intensivă, alteori pot servi ca depozit pentru cedarea controlată a medicamentelor.

Pentru realizarea acestor efecte este necesar să se cunoască ·

— factorii care influențează circulația (L) ;

— factorii care determină cedarea conținutului lor ;

— posibilitatea de regăsire a celulelor specifice „țintă" ;

— traseul (L) după injectarea parenterală sau aplicare perorală.

Modelele biomembranare au fost studiate sub raportul proprietăților lor submicroscopice și dinamice ca : fluiditatea matricei lipidice, caracteristicile lor de difuzie, schimbarea în alte structuri mezomorfe și a proprietăților macroscopice cum ar fi : reținerea și emiterea de ioni.

1. *Studiul fizic al lipozomilor*

a. *Proprictățile membranei*

Membrana deși pare un compartiment care separă două faze apoase posedă și a treia dimensiune, mică în comparație cu primele două dimensiuni. Din acest motiv, membrana prezintă proprietăți bidimensionale, iar difuzia bidimensională este mult mai eficientă decît difuzia tridimensională.

Difuziunea particulelor legate de membrană este antrenată de mișcarea laterală a lipidelor care la rîndul lor sînt antrenate de mișcarea foarte rapidă a defectelor din lanțurile hidrocarbonate. Deci mobilitatea laterală este strîns legată de transportul transversal al moleculelor mici prin membrană (Adam și Delbrück, 1968).

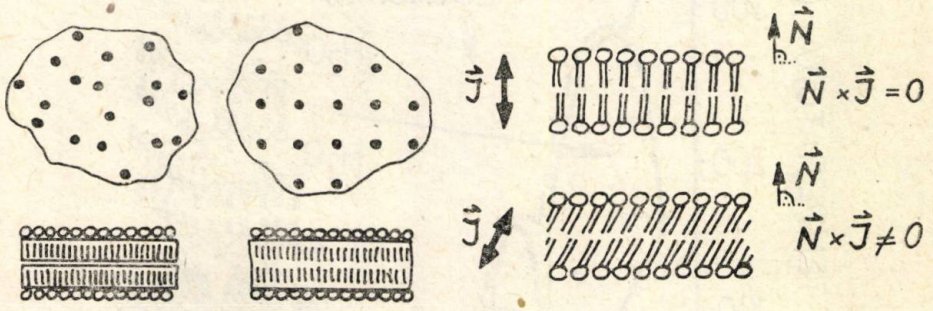


Fig. 2. — Starea fizică a membrelor. Legendă : stînga sus — centrul masei de molecule amfifile în configurație fluidă ; mijloc sus — centrul masei cu configurație cristalină ; stînga jos — monostrat cuplat ; dreapta sus — orientarea moleculelor la membrana uniaxială ; dreapta jos — orientarea moleculelor la membrana biaxială.

Orientarea moleculelor amfifile poate să fie diferită în membrană (fig. 2). Această orientare poate fi paralelă cu cea normală a membranei (membrana biaxială) și posedă un cîmp electric lateral spontan.

Timpul mediu de difuziune se obține din relația (1)

$$^{(l)} = \frac{b^2}{D} \cdot f^{(i)}\left(\frac{b}{a}\right) \qquad (1)$$

b) *Polimorfismul sistemelor lipide-apă*

Polimorfismul sistemelor lipidice și a altor molecule amfifile se datorește celor două tipuri de interacțiune dintre moleculele amfifilice și apă : 1) puternica legătură a apei cu grupările polare și 2) interacțiunea între lanțurile hidrocarbonate și apă.

Luînd ca exemplu structuri moleculare amfifilice foarte simple ca acizii grași, a căror diagramă de fază este prezentată în fig. 4 se observă că se formează două structuri de bază : 1) asocieri lamelare cu straturi paralele de acizi grași și 2) aranjamente hexagonale în formă de tub. Aceste structuri sînt des întîlnite și au fost evidențiate din 1967 de Chapman (5) și în 1972 de Luzzeti.

Regiunea dintre faza lamelară și cea tubulară prezintă un mare interes datorită posibilității apariției unei faze cristaline de lichid nemotic (Raddley și Saupe, 173) ale cărei proprietăți caracteristice sînt : 1) miceliile asimetrice sînt orientate, fapt care determină proprietăți anizotropice cum ar fi : birefringența ; 2) faza nematică este lichidă din moment ce subunitățile pot fi deplasate.

Amestecul ternar format din sulfați ai alcoolilor grași-decanol-apă formează două faze hematice N_L și N_C (fig. 4).

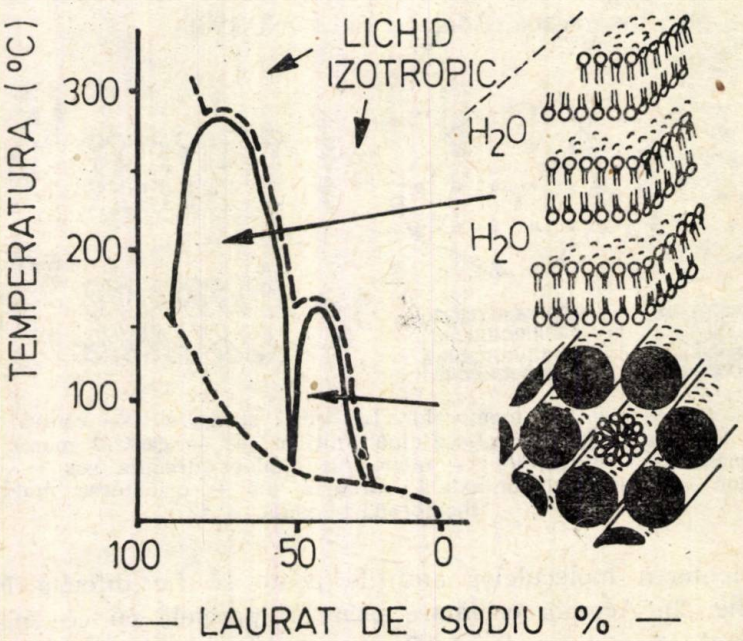


Fig. 3. — Diagrama de fază a amestecului de laurat de sodiu și apă.

Faza nematică N_L are micelii cu o structură bistratificată și se află în apropierea fazei lamelare în diagrama de fază. Faza nematică N_C are micelii cu structură cilindrică și este situată în apropierea fazei

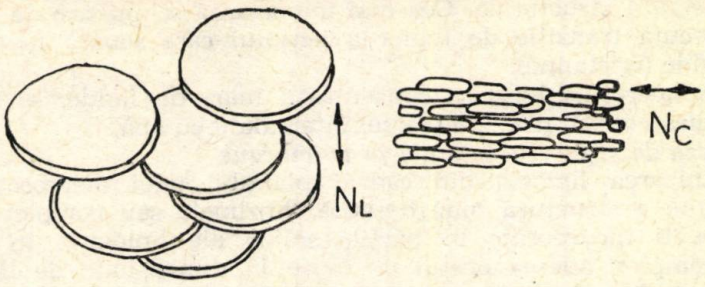


Fig. 4. — Prezentarea schematică a cristalelor liotropice nematice lichide.

tubulare. Schimbări mici în concentrația ionică, conduc la o diagramă de fază diferită, deoarece interacțiunea grupărilor polare între ele, cît și a acestora cu apa, este schimbată.

Existența fazei tubulare precum și a fazelor hematice sînt deosebit de importante în aprecierea proprietăților membranelor.

Pentru membranele biologice prezintă importanță moleculele amfifilice de diacil-fosfatidilcolină. În fig. 5 este prezentată schematic diagrama de fază a sistemului diacilfosfatidilcolină/apă.

La cantități peste 80% din greutate lipidei, se obțin faze liotropice omogene și care constau din lamele paralele de straturi duble de lipide. La limita de concentrație foarte mică de lipide, starea termo-

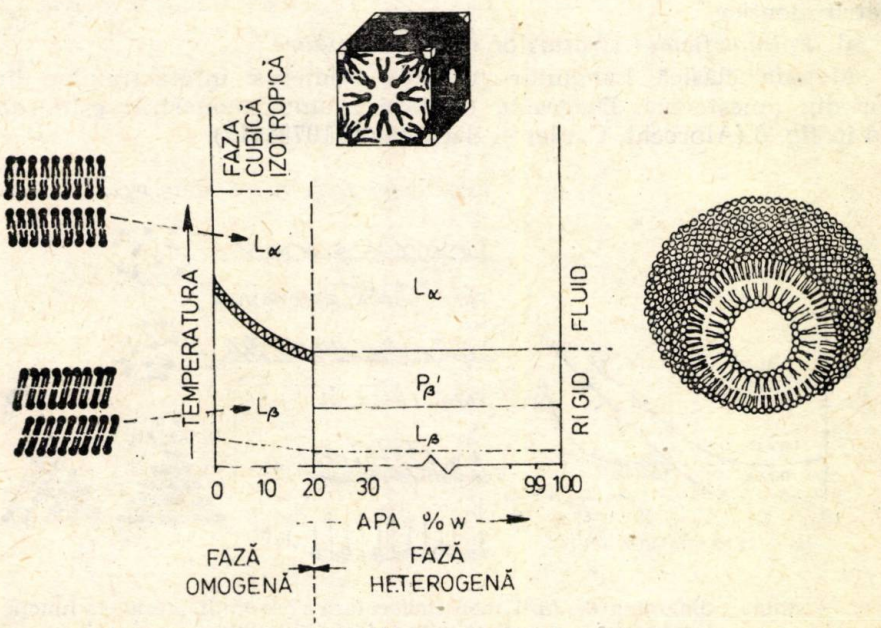


Fig. 5. — Diagrama schematică de fază a amestecului diacilfosfatidilcolină/apă.

dinamică stabilă constă din dispersia veziculelor cu un singur perete de bistraturi lipidice. În banda de concentrație intermediară, numită de obicei faza mielinică, se formează structuri multilamelare.

La variații de temperatură, toate sistemele discutate trec prin tranziții de fază structurale. Cea mai importantă schimbare de fază este bine cunoscuta tranziție de topire a lanțului care separă fazele fluide de cele rigide (cristaline).

La temperaturi mari și concentrații mari de lipide, se formează într-o textură cubică, micele inverse, intercalate cu apă.

c. *Faza de separație laterală în membrane*

Organizarea lipidică din cadrul planului unei membrane biologice prezintă o structură bine definită. Enzimele sau complexele enzimatice pot fi încorporate în părțile solide ale lipidelor, în timp ce întregul complex adesea destul de mare în dimensiune de lipide/proteină plutește într-un fluid al stratului lipidic.

Pentru înțelegerea principiilor fizice care dirijează o distribuție laterală mozaicată a lipidelor în membranele biologice, trebuie să se sublinieze că există două origini ale organizării lipidelor care diferă în modul următor :

1. Amestecuri a două componente cu structuri moleculare similare separate într-o regiunea de temperatură în care cei doi componenți prezintă faze cu simetrie diferită. Fazele sau simetriile posibile prezentate anterior arată că o membrană biaxială se va separa de o membrană uniaxială, sau o membrană fluidă se va separa de o membrană cristalină.

2. Două faze cu aceeași simetrie pot prezenta discontinuități în amestec, dacă ele sînt compuse din componenți cu forme moleculare diferite sau cu interacțiuni intermoleculare diferite. De exemplu, membrane de diferite grosimi se vor separa chiar dacă membranele au simetrii identice.

d. *Polimorfismul straturilor monomoleculare*

Metoda clasică Langmuir permite studierea interacțiunilor lipidelor din amestecuri. Diagrama de fază a unui monostrat este rezumată în fig. 6 (Albrecht, Gruler și Sackmann, 1978) (17).

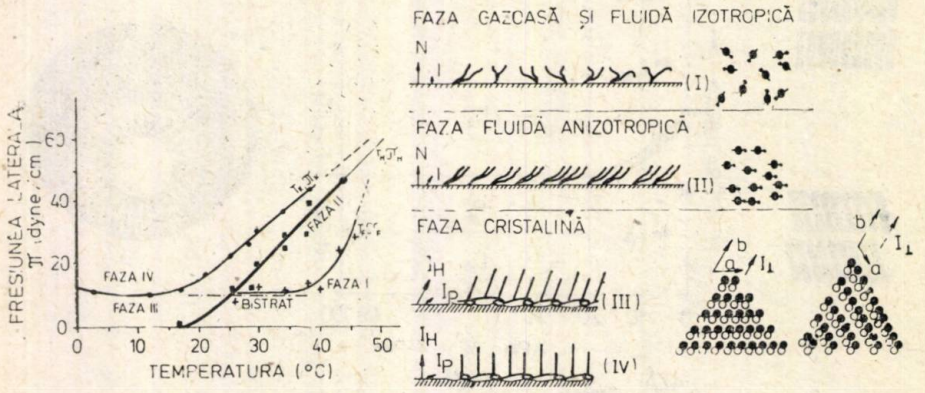


Fig. 6. — stînga : diagrama de fază monomoleculară a presiunii laterale în funcție de temperatură a α-dipalmitoil fosfatidil-colinei ;
— dreapta : reprezentarea schematică a fazelor de tranziție posibile.

Monostratul prezintă patru faze condensate : două fluide şi două cristaline. Structurile posibile ale acestor faze se află în dreapta.

Centrii masei lipidice sînt distribuiţi la întîmplare pentru fazele fluide, în timp ce la fazele cristaline centrii de masă sînt aranjaţi într-o reţea hexagonală. Direcţia orientării medii a lanţului lipidic este paralela celei normale unui monostrat de fluid izotropic şi este neparalelă la fluidele anizotropice. Acest fluid anizotropic ar putea fi faza feroelectrică. Linia de tranziţie (T_M şi π_M) separă fazele cristaline de cele fluide. Această tranziţie are o adîncime finită şi poate fi atribuită mărimii finite a cooperativităţii unităţilor care se transformă. Numărul mediu de lipide pe unitatea de cooperare este de ordinul a 100 lipide şi corespunde cu o arie de aproximativ 50 nm^2. Cooperativitatea limitată este atribuită monostratului care poate prezenta o curbură spontană şi în felul acesta ar putea trece în a treia dimensiune.

Un sistem de o considerabilă importanţă biologică, o are amestecul fosfolipide/colesterol. Diagrama de fază a monostratului forma din dipalmotoil-fosfatidilcolină (DPPC) — colesterol este prezentată în fig. 7.

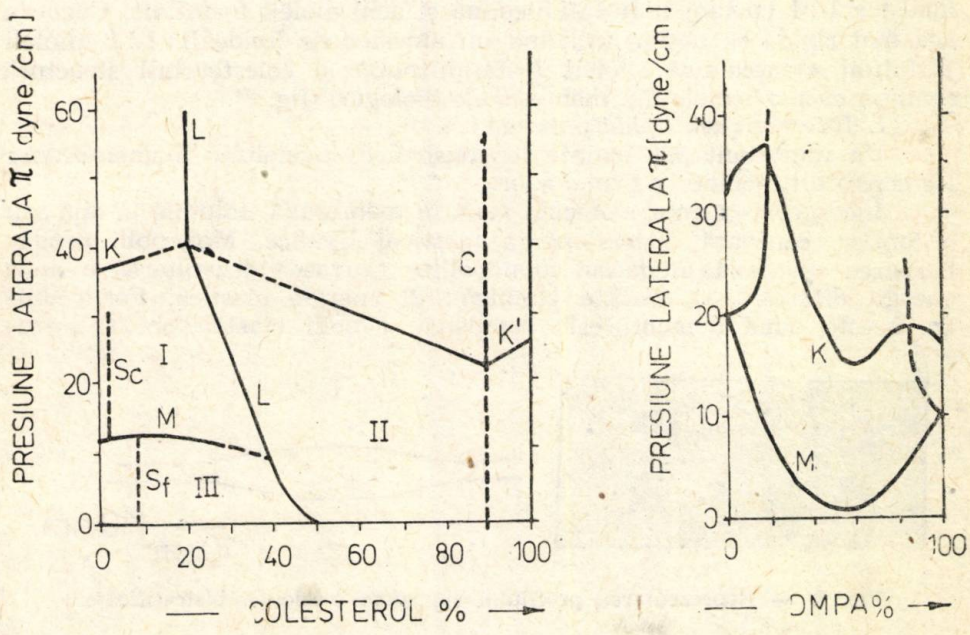


Fig. 7. — Diagrama de fază monomoleculară, reprezentînd presiunea laterală în funcţie de compoziţia lipidică. Stînga : amestecul DPPC/colesterol. Dreapta : acid diplamitoil fosfatidic.

Diagrama de fază a acestui amestec se disociază în 3 regiuni :

1. regiunea de coexistenţă (I) cu DPPC cristalin aproape pur şi amestec de DPPC/colesterol ;

2. regiunea de coexistenţă (II) a amestecului DPPC/colesterol şi colesterol aproape pur ;

3. amestec de DPPC fluid şi colesterol (III).

Această diagramă este dominantă de faza L, care se extinde de la $X_{colest.} = 50\%$ la $\pi = 0$ şi pînă la $X_{colest.} = 22\%$ la $\pi = 55$ dyne/cm.

Această graniță de fază constituie o indicație că nu există nici un complex stoechiometric de colesterol/DPPC. La presiuni mari, granița de fază de 20% este aproape verticală și indică rolul special jucat de această compoziție pentru bistraturi.

Liniile punctate S_c și S_f precum și C indică solubilitățile colesterolului în faza I și III și a DPPC în faza II.

Diagrama de fază a sistemului DMPC/colesterol are din punct de vedere calitativ aproape aceeași formă cu cea a DPPC, cu toate că poziția granițelor de fază sînt substanțial diferite.

e. *Spectroscopia suprafeței*

Sistemul lipidic bidimensional are o unită proprietate intrinsecă : curbarea spontană. Pentru celulele drojdiei de bere, sistemul are următoarele elemente structurale descrise cantitativ de Krbecek, 1979 (cit. 17) : diametrul 4,2 μm, grosimea peretelui 150 nm, grosimea veziculei incapsulate 60 × 80 nm.

Amestecul în proporție de 65% acid dioleilfosfatidic cu 15% dioleil fosfatidilcolină și 20% colesterol conduce la un domeniu stabil (36). Se induc membrane bistratificate în mod similar între polilizină în amestec 1 : 1 cu dioleil fosfatidilcolină și acid dioleil fosfatidic. Curbura cea mai rigidă se obține utilizînd un amestec de lipide 3 : 1 : 1 (dioleil fosfatidil etanolamină, lioleil fosfatidilcolină și colesterolul) structură similară cu particulele din membranele biologice (fig. 8).

f. *Interacțiunea lipidă/proteină*

Un important pas înainte în construirea modelului biomembranar l-a constituit includerea proteinelor.

Încorporarea unor molecule mari în membrană, solubile în apă sau a ionilor, cauzează distorsionarea matricei lipidice. Monopolii produc curbarea spontană. Aadaosul monopolilor provoacă dezvoltarea a două energii diferite : 1) energie chimică ; 2) energie elastică. Forța dintre aceste două domenii este repulsivă. Dipolii elastici pot fi intro-

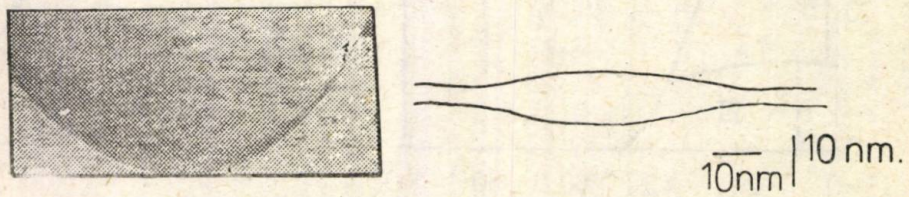


Fig. 8. — Reprezentarea profilului suprafeței veziculei bistratificate.

duși pe partea axială a membranei iar dacă sînt încărcați se orientează prin forțe dipol-dipol (17).

Lipozomii se formează spontan în prezența simultană a fosfatidilcolinei (lecitină) în apă, structurîndu-se în bistraturi în serie, separate de apă. Acest aranjament se datorește caracterelor moleculare polare care pot trece printr-o fază de tranziție termotropică la temperaturi mult mai scăzute decît punctul final de topire, fenomen evidențiat prin studii spectroscopice în infraroșu (5). Difuziunea apei în regiunea polară are loc numai cînd se atinge temperatura fazei termotropice de tranziție, cînd legăturile lanțului hidrocarbonat fixează apa. Dacă se depășească această temperatură, are loc o disociere simultană a rețelei ionice prin pătrunderea apei în rețea. Temperatura de tranziție (linia T)

depinde de natura legăturilor hidrocarbonate și de regiunea polară a moleculei, de cantitatea de apă prezentă și a substanțelor dizolvate în apă.

Odată cu penetrația apei în rețeaua amfifilă, sistemul este răcit sub temperatura T_c, legăturile hidrocarbonate se rearanjează într-o rețea cristalină ordonată iar apa rămîne în sistem (4, 5, 8).

Fiecare sistem de fosfolipide este caracterizat printr-o temperatură a fazei de tranziție (T_c), sub care legăturile sale hidrofobe se află într-un aranjament cvasicristalin, iar peste această temperatură, ele se află într-o stare mai fluidă. În perioada fixării apei se mai produc următoarele schimbări :

— grosimea bistratului este mai scăzută ;

— suprafața moleculară crescută.

Modificările care survin au fost evidențiate printr-o varietate de tehnici fizice : difracția cu raze X, R.M.N., rezonanța electronică de spin, calorimetrie diferențială și depolarizare fluorescentă (31).

T_c este coborîtă cu scăderea lungimii legăturii prin desaturarea dublelor legături sau de grupările marginale voluminoase, ca inelele ciclopropanice.

Lecitinele se comportă similar. Căldura absorbită la T_c de sistemele lecitină-apă, la un conținut ridicat de apă este dependentă de lungimea lanțului. Pentru lecitinele complet saturate a apărut o diferență de 2 $kcal.mol^{-1}$ pentru o diferență în lungime a lanțului de 2 grupări metilenice. Lecitinele C_7 și cu un lanț mai scurt prezintă căldura negativă de tranziție.

g. *Tranzițiile de fază și caracteristicile de fluiditate*

Studiile de R.M.N arată că apare o evidentă linie de îngustare la temperatura de tranziție însoțită de o mișcare moleculară anizotropică, dar rapidă a protonilor din lanțul lung. Înainte de a atinge temperatura de tranziție, linia se îngustează fiind însoțită de o mișcare moleculară rapidă a grupărilor N- $(CH_3)_3$.

Unele polipeptide hidrofobe cum este gramicidina A pot fi încorporate cu ajutorul unei simple co-soluții într-un solvent organic cu lipida adecvată.

Metoda constă în solubilizarea membranei de către detergent (deoxycolat) și menținerea proteinei într-un mediu hidrofob. În continuare se înlocuiește substanța lipidică naturală cu material lipidic pur. Studiile de rezonanță electronică de spin au arătat existența unui strat lipidic de graniță sau lipida inelară care controlează activitatea enzimatică a proteinelor intrinsece (17, 22).

Alți cercetători combat conceptul lipidei inelare deoarece :

1. Observația se referă numai la lipide captive sau legate ci și în sistemul : gramicidină A-apă. Molecula de gramicidină A este o polipeptidă relativ simplă.

2. Componența imobilă se observă și în cazul conținutului mare de proteină.

3. Cînd membranele sînt delipidate se poate observa un component imobil.

4. Studiile efectuate asupra biomembranelor nu indică apariția a 2 tipuri de lipide. Se constată o continuitate între faza de lipidă în bloc și lipidele din straturile marginale precum și o difuzie imediată între aceste lipide, evidențiate prin R.M.N.

Experienţele efectuate cu temperaturi sub T_c arată că :

— procesul de agregare produce două zone : pe măsură ce se adaugă mai multă proteină sistemului lipidic, agregatul creşte în dimensiuni pe seama regiunii cristaline. Din această cauză sistemele lipide-apă prezintă o lărgire a tranziţiei principale de topire,

— la T_c are loc o creştere semnificativă a rotaţiei proteinei precum şi topirea lipidei aranjată hexagonal,

— activitatea enzimatică a unor enzime creşte considerabil sub temperatura de tranziţie T_c a fosfolipidei pure,

— unii autori consideră că este necesară o cantitate minimă de lipidă pentru activitatea enzimatică optimă pentru a menţine fluiditatea corespunzătoare, pentru ca o proteină să poată acţiona precum şi pentru a preveni o agregare ireversibilă.

2. *Prepararea lipozomilor*

Lipozomii se obţin prin metoda clasică a lui Bangham (3), utilizînd ca materii prime : licitina de soia (Epikuron 180) sau din ou, colesterol şi dicetilfosfat, în raport molar de 7 : 2 : 1, în mediu de tampon fosfat 0,01 M la pH = 7,32 format din KH_2PO_4 — K_2HPO_4 sau alte lipide (tabelul II). Substanţele se dizolvă în cloroform,

Tabelul II

Natura lipidelor utilizate la prepararea lipozomilor

Compoziţia lipidică	Prescurtarea denumirii
Dilauroil fosfatidilcolina	DLPC
Dimiristoil fosfatidilcolina	DMPC
Distearoil fosfatidilcolina	DSPC
Dioleoil fisfatidilcolina	DOPC
Fosfatidilcolina din cu/Lecitina	PCO
Fosfatidilcolina din soia (Epikuron) 200, Lecithos)	PCs
Sfingomielina	SM
Acid dioleil fosfatidic (65 %). Dioleil fosfatidilcolina 15 % şi colesterol (20 %)	
Fosfatidil serina	PS
Fosfatidil etanolamina	PE
Stearilamina	SA
Dicetilfosfatul	DCP
Dipalmitoil fosfatidilcolina	DPPC
Diarachidoil fosfatidilcolina	DAPC
Colesterol	C
Ergosterolul	E

se evaporă în vid la 35—40°C în balon cu evaporator rotativ. Se formează un film subţire pe suprafaţa balonului în care este inclusă soluţia apoasă de principiu activ (2 mg/ml) tamponată cu soluţia tampon menţionată şi prevăzută cu conservant (mercuritiolat, 0,01%). Se obţine o suspensie multilamelară.

După unele formule se asociază fosfatidilcolina (500 mg), colesterol (70 mg) în diferite rate molare : 80 : 0, 8 : 2, 8 : 4 ; 8 : 8. Se dizolvă în cloroform se adaugă stearilamina sau diacetilfosfat (DCP). Amestecul de lipide se va depozita ca un film pe pereţii vasului rotund de evaporare, la vid la temperatura de 30°C.

Dacă se urmăreşte introducerea substanţei active, se aduce sub forma solubilă în 25 ml apă, se turează 30 minute la 30°C, se lasă 2 ore. Suspensia este supusă acţiunii ultrasunetelor 3 minute în

atmosferă de azot, dacă este nevoie şi la 0°C pentru omogenizare. Ultrasunetele provoacă conversia veziculelor largi multilamelare în (L) mai mici, care se separă de excesul substanţei active neîncapsulată, prin filtrare pe gel de Sephadex G—50. (L) sînt colectaţi în 6 fracţiuni şi se apreciază turbiditatea mostrelor. Mărimea (L) este apreciată la un aparat Coulter (27, 30).

Tabelul III

Unele proprietăţi ale diferiţilor lipozomi (33)

Proprietăţi	MLV	SUV	LUV	REV
Diametru (micrometri)	0,2—10	0,02—0,05	0,2—1,0	0,2—0,8
Eficienţa încapsulării în %	5—15	0,5 —1	5—15	36—65
Volumul de capturare în μ/mg	4	0,5	9	14

Legenda : MLV — vezicule multilamelare ; SUV — vezicule mici unilamelare ; LUV— vezicule largi unilamelare ; REV — preparare prin evaporare. Veziculele conţin PG/PC/P 1 :4 :5 în tampon fosfat (66 μmol)

Eficacitatea încapsulării şi volumul de capturare se urmăresc cu zahăr radioactiv marcat.

Metoda clasică a fost îmbunătăţită în scopul măririi distribuţiei numărului de lamele (Olson, 1979) a măririi eficienţei spaţiilor hidratate (Szoka şi Papahadjoupoulos, 1978) şi pentru mărirea capacităţii de încapsulare a macromoleculelor (Adrian şi Huang, 1979). Noi metode au fost publicate recent pentru realizarea veziculelor largi multilamelare (LUV) (Papahadjoupoulos, 1975, Decmer şi Bangham, 1976, Szoka, 1980). Aceste metode produc lipozomi care pot fi consideraţi ca avînd avantaje incontestabile ca sisteme transportoare şi folosite ca sisteme celulare.

a. *Factorii fizici şi chimici care controlează eficienţa vitezei de încapsulare*

Pentru aprecierea eficienţei încapsulării se disting 2 parametri : 1) volumul spaţiilor apoase pentru încapsulare a lipidelor ; 2) procentul compusului adăugat pentru a fi incorporat în lipozomi.

Primul parametru definit CI sau capacitate de încapsulare este în funcţie de mărimea şi numărul lamelelor din (L) (34).

CI reprezintă fracţia de volum a fazei apoase inclusă per mol de lipide şi reiese din ecuaţia : (2).

$$CI = \frac{C_e}{C_0} \cdot \frac{1}{C_1} \qquad (2)$$

unde C_0 = concentraţia iniţială a substanţei active
C_e = concentraţia finală
C_1 = concentraţia de lipide în (L)

Metodele de separare a fracţiunii de principiu activ neîncapsulat sînt numeroase : filtrare pe gel, metoda cea mai curent utilizată, ultracentrifugarea şi dializa utilizată pentru principii active constituite din molecule mici, centrifugarea sau ultracentrifugarea utilizată pentru macromolecule care nu separa net (L) de fracţiunea principiului activ neîncapsulat. Gaildry (12) recomandă separarea (L) de fracţiunea neîncapsulată prin tehnica ultracentrifugării în funcţie de gradientul de densitate, utilizînd metoda separării (L) de substanţa

activă prin metoda filtrării prin gel (Sephacryl S 1 000) în preparate coloidale de siliciu înglobat în polivinilpirolidonă în soluție salină (Percoll) care interferează cu (L) încapsulați.

Al doilea parametru conținutul în substanța activă (CM), este strîns corelat cu CI și concentrația de lipide din vezicule. Se exprimă prin ecuația (3) :

$$CM = \frac{W_c}{W_c + W_1} \cdot 100 \qquad (3)$$

unde W_c = cantitatea de medicament în (L)

W_1 = cantitatea de lipide care formează membrana bistratificată

Eficiența încapsulării depinde de mărimea (L), de metoda de obținere, de compoziția lipidelor participante.

Poly (34) a investigat influența purității fosfolipidelor asupra proprietăților (L) (tabelul IV) conținînd o substanță activă de contrast.

Tabelul IV

Influența fosfolipidelor asupra caracteristicilor lipozomilor (500 mg PC, 70 mg C, ioxitalamat de sodiu 4,325 g)

Compoziția lipozomilor și rația molară	Mărimea particulelor în nm	CI ml/mol	Cont. în iod %	Fracția molară de medic. per lipid. 100
PC_S purif : C (8 :2)	136	1,00	11,83	20,50
PC_S nepurif. (8 : 2)	143	1,04	12,20	21,15
PC_o purif : C (8 :2)	123	1,11	12,97	22,90

Legenda : PC_o = fosfatidilcolină din ou PC_S = fosfatidilcolină din soia

(L) obținuți prin metoda ultrasunetelor au vezicule multilamelare confirmate prin examinare electronmicroscopică, cu mărime între 135—145 nm, cu un index de polidispersitate între 3 și 5 și raportul diametrelor 2 : 1. Din tabelul III, reiese că natura fosfolipidelor (de soia sau ou) și puritatea lor nu influențează semnificativ volumul încapsulării substanței active.

Vîscozitatea poate afecta CI fiind în raport invers proporțional. Vîscozitatea alterează probabil forma veziculelor, crescînd proporția de la sferoizi (oblate sau prolate) la sfere.

Croom (18) atrage atenția asupra diferenței de încorporare a amfotericinei B în diferite tipuri de fosfatidilcolină (tabelul V).

Cu creșterea catenei hidrocarbonate se facilitează intercalarea amfotericinei în regiunea bistratificată. Același autor arată că includerea ergosterolului în (L) crește cantitatea de amfotericină, comparativ cu prezența colesterolului care nu marchează o schimbare.

Urmărindu-se influența încărcăturii electrice pozitive în prezența stearilaminei (SA) sau negative (dicetilfosfatului) (DCP), asupra proprietăților (L) se observă o creștere a conținutului în iod fixat, mai pronunțat în prezența substanțelor anionice dar fracția molară de medicament inclus este mărită la lipide cu încărcătură pozitivă (SA).

Tabelul V

Incorporarea amfotericinei B în lipozomi preparați cu diferite fosfolipide

PC_0	Procentul molar de amfotericină încorporată
Dilauroil PC	0,68
Dimiristoil PC	0,76
Dipalmitoil PC	0,95
Distearoil PC	1,15
Diarachidoil PC	1,26

Poly (34) găsește în contrast cu alte lucrări (3) că adiția lipidelor încărcate în exces cu 10% din totalul amestecului lipidic crește volumul de includere pentru substanțe active.

b. *Optimizarea metodelor de preparare ale lipozomilor*

I. *Posibilitatea modificării lipidelor din lipozomi*

1. *Hidrogenarea dublelor legături*

Saturarea dublelor legături ale lipidelor în (L) se face în prezența unui catalizator (Rh Cl $(PPh_3)3$, care trebuie introdus în lipozomi folosind ca vector, un solvent. Dezavantajul acestui catalizator constă că odată ajuns în regiunea hidrofobă a lipidei nu poate fi îndepărtat decît prin distrugerea structurii lipidice.

Un catalizator hidrosolubil are avantajul că a) poate elimina solventul (tetrahidrofuranul, dimetilsulfoxidul) ; b) posibilitatea îndepărtării catalizatorului la sfîrșitul reacției ; c) posibilitatea de a obține o selectivitate mai bună datorită acțiunii în zonele active ale lanțului hidrocarbonat din structura lipidică.

Azi a devenit posibilă hidrogenarea dublelor legături din lipozomi prin utilizarea unui catalizator hidrosolubil. Lipidele nesaturate au totuși rolul de a menține membrana în stare de fluiditate adecvată.

2. *Procese de polimerizare*

Există posibilitatea apariției legăturilor extensive între catenele lanțurilor lipidice prin procese de polimerizare care se declanșează prin iradiere ultraviolente. În procesul de polimerizare (fig. 9) polimerul

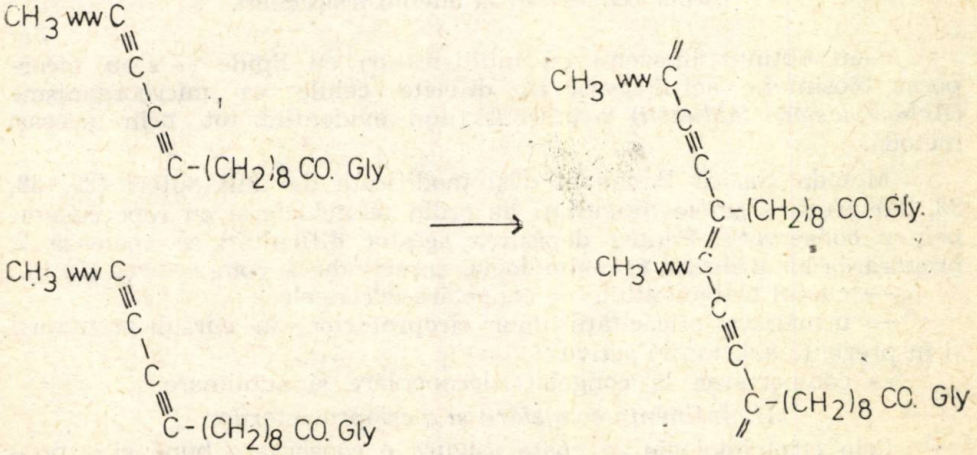


Fig. 9. — Polimerizarea lipidelor prin iradiere cu raze U.V.

rezultat conține grupuri conjugate și din această cauză se obține un material colorat. Procesul poate fi urmărit prin spectroscopie în vizibil, la temperaturi diferite (fig. 10).

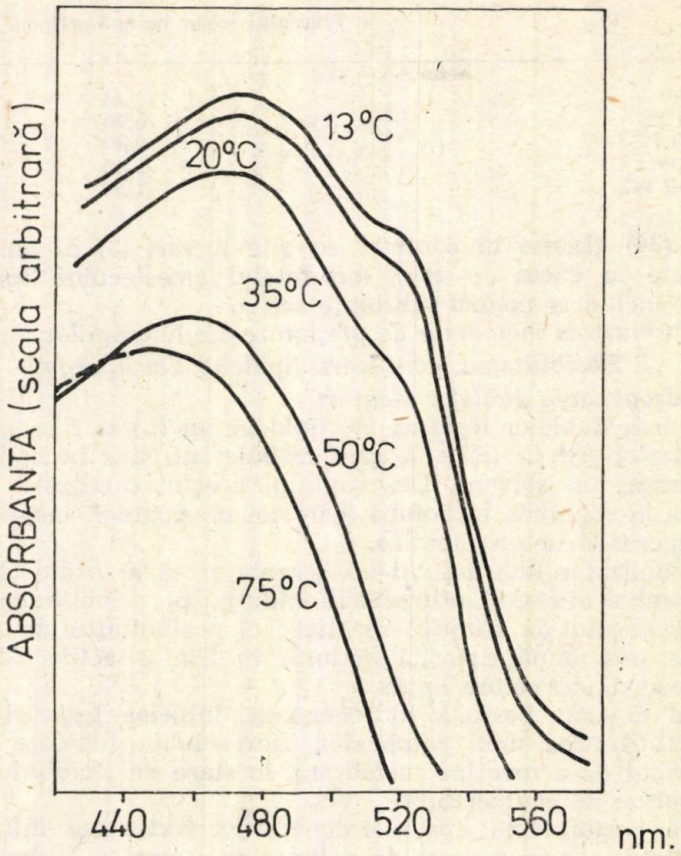


Fig. 10. — Spectrul invizibil al lipozomilor parțial polimerizați la diferite temperaturi.

S-au obținut lipozomi cu multistraturi cu lipide și s-au încorporat biosintetic acizii grași în diferite celule ca microorganisme *(Acholeplasma laidlawii)* polimerul fiind evidențiat tot prin aceeași metodă.

Metoda clasică Bangham deși modificată de unii autori (29, 32, 33, 34) prezintă unele dificultăți de ordin tehnologic și cu repercusiuni pentru conservare. Pentru depășirea acestor dificultăți se apelează la prepararea lor utilizînd criotehnologia, apreciindu-se comportarea (L) în :

— cursul tratamentului de congelare-decongelare ;

— urmărirea eficacității unor ciroprotectori în cursul preparării și în prezența substanței active ;

— comportarea la congelare-decongelare și sublimare.

II. *Influența congelării și a crioprotectorilor*

Prin criotehnologie se poate asigura o conservare bună și o preparare rapidă. Lipozomii sînt preparați după metoda Bangham modi-

Tabelul VI

Influența concentrației de colesterol asupra proprietăților lipozomilor

Raţia molară PC_s :C	CI	Cantit. de iod %	Fracţia molară de medicament încapsulată per mol lipid. 100
8 :0	0,78	9,5	20,42
8 :2	1,00	11,89	20,79
8 :4	1,41	15,97	29,05
8 :8	1,52	16,87	29,01

ficată, iar filmul lipidic obținut este introdus într-o soluție apoasă conținînd un crioprotector ca : maltoza, manitolul, glicerina, alcoolul polivinilic, dextranul, în concentrație de 2%, cu sau fără substanța activă în prezența unui tampon fosfat 0,01 M. Temperatura este dependentă de temperatura fazei de tranziție a fosfolipidei folosite (30° pentru PC și 50° pentru DPPC) (29).

Concentrația de fosfolipide este de 20 mg/ml (27 umoli/ml) în prezența unui crioprotector diferit) (în concentrație de 20 mg/ml sub 2%) repartizat în flacoane de capacitate de 10 ml avînd cîte 1 ml soluție.

Congelarea s-a efectuat în 3 moduri :

— la —20°C în liofilizatoare de 3 tipuri diferite, timp de 6—24 și 120 ore ;

— la —20°C în congelator ;

— la —196°C în azot lichid.

Decongelarea s-a efectuat la temperatura ambiantă.

Mărimea (L) după liofilizare s-a apreciat prin raportul :

$$D = \frac{t_f}{t_i} \qquad (4)$$

unde : t_i = mărimea inițială a (L) după preparare ;

t_f = mărimea finală după decongelare sau liofilizare.

Condițiile de lucru influențează astfel rezultatele, interpretate prin valoarea R : dintre procedeele utilizate, metoda congelării cu azot lichid este cea mai puțin eficientă iar între utilizarea congelării sau liofilizării la —20°C, 30 minute nu există diferențe. Congelarea la —30°C dă rezultate identice cu temperatura de —20°C și nu depinde de natura crioprotectorilor,

— în absența crioprotectorilor (L) pe bază de lecitină de soia prezintă raportul R foarte modificat după congelare,

— dintre crioprotectori prezintă o protecție bună : manitolul, maltoza și glicerolul 2%. Dextranul și polivinilpirolidona oferă o protecție parțială.

Unele principii active ca substanțele radioopace par să aibă un efect crioprotector (ioxitalamatul de sodiu) (tabelul VII).

Din studiile efectuate de unii cercetători (29, 34, 38) reiese că pentru o bună conservare a (L) după congelare-decongelare este necesară prezența crioprotectorilor.

Natura crioprotectorilor și concentrația lor sînt determinante în tehnica liofilizării. Se obțin rezultate foarte bune cu 2% maltoză cu crioprotector. Polimeri ca dextranul și polivinilpirolidona asigură o

Tabelul VII

Studiu comparativ al conservării lipozomilor cu şi în absenţa substanţei active după liofilizare

Compoziţia	Lipozomi fără substanţă activă	Lipozomi cu substanţă activă
	Factorul „R"	
PCs	20	1,00
DPPC	20	9,09
PC_S + maltoză 2%	0,96	1,06
DPPC + maltoză 2%	1,42	1,22
PCs : C : maltoză 2%	0,96	1,00
DPPC : C : C : maltoză 2%	5,55	1,11

bună protecţie numai prin tehnica congelării. Congelarea rapidă, brutală, cu azot lichid este defavorabilă datorită formării cristalelor de gheaţă internă.

Fosfolipidele influenţează comportamentul (L). Rezultatele obţinute după liofilizare sînt satisfăcătoare la fosfolipidele nesaturate PCs şi din PC_o decît la fosfolipidele saturate ca DPPC, probabil datorită unei permeabilităţi şi vîscozităţi diferite care pot explica comportamentul diferit (8). Temperatura fazei de tranziţie (T_c) este pentru DPPC de 41°C şi (L) sînt distruşi, nu mai pot reforma veziculele şi rămîn în suspensie în liofilizat la temperatura de lucru.

3. *Acumularea lipozomilor în ţesuturi*

Datorită includerii acestor microvezicule în celulele organismului este favorizată obţinerea unor concentraţii mari de medicament în diferite organe, ceea ce poate servi la creşterea efectului terapeutic (tabelul VIII).

Administrarea se poate face per oral sau parenteral, Gregoriadis şi alţi cercetători (16) constată acumulări însemnate în splină, ficat şi mai reduse în rinichi (fig. 11) în cazul bleomicinei.

Tabelul VIII

Distribuţia tisulară a citozin-arabinozidului marcat radioactiv din lipozomi comparativ cu forma obişnuită (28)

Ţesutul	Forma de administrare	Procentajul de radioactivitate în diverse ţesuturi (raportat la greutate)	
		1 oră	4 ore
Plasmă	^{23}H-citozin-arabinozid liber	1,1	0,7
	^{23}H-citozin-arabinozid în vezicule	11,6	5,5
Tumoră (la şoarece)	^{23}H-citozin-arabinozid liber	1,8	1,4
	^{23}H-citozin-arabinozid în vezicule	2,4	4,0
Ficat	^{23}H-citozin-arabinozid liber	6,5	1,8
	^{23}H-citozin-arabinozid în vezicule	19,6	15,5
Intestin subţire	^{23}H-citozin-arabinozid liber	1,8	1,8
	^{23}H-citozin-arabinozid în vezicule	1,5	2,5
Creier	^{23}H-citozin-arabinozid liber	0,2	—
	^{23}H-citozin-arabinozid în vezicule	1,8	2,0

Administrarea se poate face per oral sau parenteral

Acumularea biocelulară a medicamentului administrat în (L) este mai mare comparativ cu administrarea liberă pentru unele medicamente. În cazul actinomicinei D acumularea medicamentului neîncap-

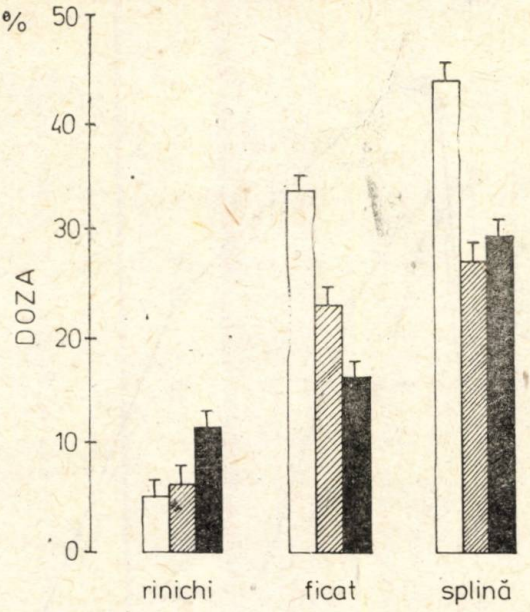


Fig. 11. — Acumularea bleomicinei din lipozomi în diferite organe.

sulat este mare în plămîn şi intestin, dar din microvezicule se stochează masiv în ficat, splină, plămîn, rinichi şi cord şi în măsură mult mai redusă în muşchi (tabelul IX) (fig. 12).

Tabelul IX

Acumularea actinomicinei în ţesuturi după includerea în lipozomi (23)

Ţesutul	Actinomicina D		
	A (medicament administrat liber)	B (medicament administrat în microvezicule)	B/A
Ficat	25,0	312	12,5
Splină	99,0	500	5,1
Plămîn	149,0	222	1,5
Rinichi	57,0	211	3,7
Intestin	127,0	298	2,3
Muşchi	14,0	38	2,4
Cord	46,0	15	3,4

4. *Posibile aplicaţii ale lipozomilor în terapeutică*

Datorită rezistenţei la acţiunea sucului pancreatic (L) pe baza de dipalmitoil şi distearoil fosfatidilcolina, se pot administra medicamente în mod selectiv după zona gastro-intestinală interesată. Unele

antibiotice ca gentamicina atinge nivele tisulare mai ridicate sub forma de (L). S-au obținut bune rezultate la pacienții cu hemofilie A după administrarea orală a factorului VIII inclus în (L).

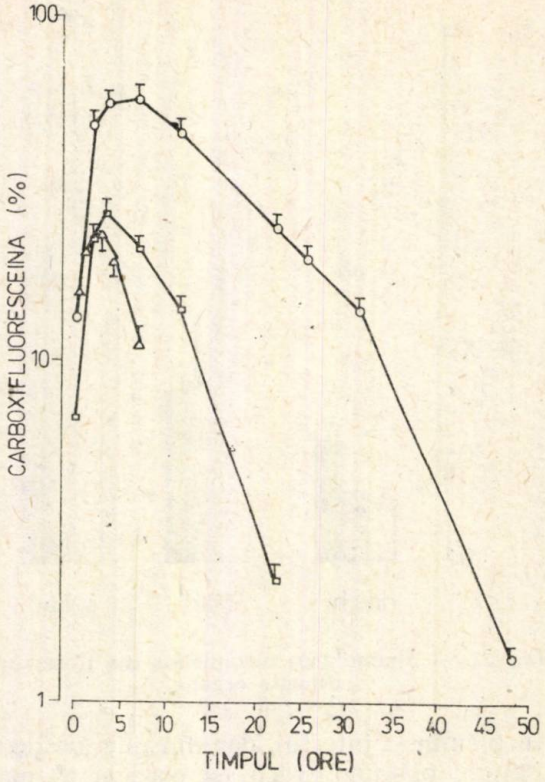


Fig. 12. — Distribuția plasmatică a medicamentului din (L) preparat cu diferite fosfolipide, după injectare intraperitoneală.

Mayhew (28) și Kobayashi (cit. 30) sînt printre primii care arată superioritatea resorbției unui antineoplazic ca citozin arabinozidul din microvezicule. Acest medicament introdus în (L) din fosfatidilserina și fosfatidilcolina de către Mayhew (28) conduce la realizarea unor concentrații mai mari de medicament în diferite organe.

Fluorouracilul și citozin-arabinozidul sub forma de (L) contribuie la prelungirea timpului și nivelului citotoxic pentru celula neoplazică, acționînd în faza S a ciclului celular pe tot parcursul său.

Actinomicina D prezintă o toxicitate diminuată asupra măduvei hematogene și epiteliului intestinal sub forma de (L).

Includerea insulinei în (L) oferă posibilitatea adiminstrării per orale la diabetici, eliminînd dificultățile create de administrarea parenterală.

După Gregoriadis (15) (L) deschid perspective interesante în terapia cu enzime (prin protecția enzimei și transport intracelular) în chimioterapia cancerului (prin reducerea toxicității generale) sau în terapia antivirală prin inducerea producerii interferonului, și interacțiunea cu virusurile, dacă sînt administrați pe cale intravenoasă.

Calea intramusculară deschide posibilitatea tratării artritelor (prin biodegradabilitate) sau în chimioterapia neoplasmelor.

Calea orală oferă diabeticilor un remediu comod prin introducerea insulinei, protejînd hormonul de acțiune a sucurilor digestive.

Terapia bolilor parazitare (prin reducerea toxicității, și prin transport intracelular) sau în tratamentul intoxicațiilor cu metale grele diferite toxine sînt alte domenii utile ca și terapia unor deficiențe hormonale (a celor peptidice) cînd prin (L) se poate estima o mai bună absorbție intestinală.

Lipozomii ca transportori biologici realizează performanțe superioare sistemelor cu cedare controlată pe bază de polimeri.

Cercetările în vederea caracterizării lor complete fizico-chimice a proprietăților farmacologice, toxicologice, a cercetării sub raport tehnologic sînt în curs, oferind posibilitatea utilizării raționale, judicioase unor substanțe active și substituind substanțele de sinteză și sintezele costisitoare, nu întotdeauna eficiente terapeutic. Paralele cu formele clasice care și-au demonstrat utilitatea, lipozomii reprezintă una din aparențele terapeutice de perspectivă, fiind o modalitate de administrare a medicamentului care se bazează pe proprietățile fiziologice ale celulelor, și s-a impus din acest motiv în terapeutica viitorului.

BIBLIOGRAFIE

1. ADAM G., DELBRÜCK M. — Reduction of dimensionality in biological diffusion process. În : Structural chemistry and Molecular Biology (sub red. N. Davidson, Ride A.), Freeman, Ed. Company W. H., San Francisco, 1968.
2. AHN J. S., BYRNES J. J., HARRINGTON W. J., CAYER M. L., SMITH D. S., BRUNSKILL B. E., PALL K. M. — *New Engl. J. Med.*, 1978, 298, 1 101.
3. BANGHAM A. D., DeGIER J., GEVILLE G. D. — *Chem. Phys. Lipids*, 1967, 1, 225.
4. BITTMAN R., BLAU L. — The phospholipid-cholesterol interaction. Kinetics of water permeability in liposomes, Biochemistry, 1972, 11, 4 831—4 839.
5. CHAPMAN D., ARRONDO J. L. R. — Recent studies of Liposomes and Modifications of their Structure. În : Liposomes Drugs and Immunocompetent Cell Functions, Academic Press, New-York, 1981.
6. CHEN CHAN-YEN, SCHULLERY S. F. — Gel filtration of egg phosphatidylcholine vesicles, *J. Biochim Biophys. Methods*, 1979, 1, 3, 184—199.
7. CUPARENCU B., ȚICȘA I., SAFTA L., BÂRZU T., CSUTAK V., ȘANDOR V. L. — Farmacologie pentru medici, vol. I, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1977.
8. DERVICHIAN D. G. — Physicall chemistry of phospholipids, *Progr. Biophys. Molec. Biol.*, 1964, 14, 265—343.
9. EVERALL J. D., DOWD P., DAVIES D. A. L., O'NEIL G. L. — *Lancet*, 1979, II, 311.
10. FROEMAN G., ACEDEVO F., LUNOLAHI P., HJERTEN S. — The glucose transport activity of human erythrocyte membranes. Reconstitution in phospholipoid liposomes and fractionation by molecular sieve and ion-exhange Chromatography, *Biochim. Biophys. Acta*, 1980, 600, 2, 484—501.
11. FURUSAWA M. — *Int. Rev. Cytol.*, 1980, 62, 29.
12. GAILDRY G., HERCELIN B., SMETS P., SALISZ R., HOMO A. — Separation des liposomes contenant un imunostimulant d'origine bacterienne(=le Biostim) de la fraction de principe actif non encapsulée par le technique d'ultracentrifugation en gradient de densite de Percoll^{R}, vol. 1, 3-ème *Congr. Int. Technol. Pharm.*, Paris, 1983.
13. GREGORIADIS G. — *Ann. New York, Acad. Sci.*, 1978, 308, 343.
14. GREGORIADIS G., ALISON A. C. — In : Carriers and channels in Biology. Willey bomb John, New York, 1980.
15. GREGORIADIS G. — *Lancet*, 1981, II, 241.

16. GREGORIADIS G., KIRBY C., MEEHAN A., SENIOR J. — Targeting of liposomes. Some prerequisites for succes. In : Liposomes Drugs and Immunocompetent Cell Functions, Academic Press, New York, 1981.
17. GRULER H. — Microstructure and transport properties of single shelled vesicles and monolayers of lipid mixtures and lipid/protein alloys, in : Liposomes Drugs and Immunocompetent Cell Function, Academic Press, New York, 1981.
18. GROOM C. V. — Factors affecting the incorporation of amphotericin B into liposomes, vol. 1, 3-ème Congr. *Int. Technol. Pharm.*, Paris, 1983.
19. HAUSER H., TRENDS J. — *J. Pharm. Sci.*, 1982, 7, 274.
20. HENIKER H. C., MULLER A. D., HERMANS M. T., ZWAAL R. F. A. — *Lancet*, 1980, I, 70.
21. HILER C. M. — In : Drug Carriers in biology and medicine (sub red. Gregoriadis G.), Academic Press, London, New York, 1979, p. 129.
22. JEDERSTRÖM G., RUSSEL G. — Size exclusion chromatography of different fel media, *J. Pharm. Sci.*, 1981, 70, 8, 874—878.
23. JULIANO R. L., STAMP D, McCULLOUGH M. — *Ann. New York, Acad. Sci.*, 1978, 308, 411.
24. KATAOKA T., KOBAYASHI J. — *Ann. New York, Acad. Sci.*, 1978, 308, 387.
25. KINSKY S. C. — *Ann. New York Acad. Sci.*, 1978, 308, 111.
26. LAMOTHE J. P., KERGONOV J. F., ROCQUET G., PUISIEUX F. — Preparation de liposomes contenant une enzime, la catalaze ,par une methode de dialyse au LIPO PREP, vol. I. 3-ème *Congr. Int. Technol. Pharm.*, Paris, 1983.
27. LEUCUȚA S. — Tehnologia farmaceutică și cedarea controlată a substanțelor medicamentoase : Practica farmaceutică, 1981, p. 63—84.
28. MAYHEW E., PAPAHADJOUPOULOS D., RUSTUM Y. M., DAVE C. — *Ann. New-York, Acad. Sci.*, 1978, 308, 371.
29. MICHELLAND H. S., POLY P. A., PUISIEUX O., DELATTRE J., LIKFORMAN J. — Etude du comportement des liposomes, lors d'experiences de congelation—decongelation et de lyophilisation-influence des cryoprotecteurs, vol. 1, 3-ème *Congr. Int Technol. Pharm.*, Paris, 1983.
30. NECHIFOR M. — Medicamentul și celula vie, Ed. Medicală, București, 1984.
31. NICOLAU C., PARAF A — Liposomes, Drugs and Immunocompetent Cell Functions, Academic Press, London, New York, Toronto, Sydney, San Francisco, 1981.
32. PAPAHADJOUPOULOS D., VAIL W. Y. — Incorporation of macromolecules within large unilamellar vesicles (L.U.V.) Ann. New York, Acad. Sci., 1978, 308, 258—267.
33. PAPAHADJOUPOULOS D., FRALEY R, HEATH T. — Optimization of liposomes as a macromoleculare carrier system : new methodology for cell targeting and intracellular delivery of DNA, in : Liposomes Drugs and Immunocompetent Cell Function, Academic Press New York, 1981.
34. POLY P. A., PUISIEUX F., DELATTRE J., BENITA S. — Radiopaque liposomes : effect of formulation conditions on the encapsulation efficiency, vol. 1, 3-ème *Congr. Int. Technol. Pharm.*, Paris, 1983.
35. POPOVICI ADRIANA — Sisteme terapeutice, *Farmacia (Buc.)* 1983, XXXL, 4, 193—203.
36. POPOVICI ADRIANA — Unguente farmaceutice, Ed. II, Ed.. Medicală, București, 1980.
37. POSTE G. — Liposomes as a carrier system for improved delivery of biologically active materials to cells in vitro and in vivo. In : Methodologie des liposomes (sub. red. Leserman L. D., Barbet J.), Les Editions INSERM, Paris, 1982.
38. PUISIEUX F., POLY P. A., SALIN-DROUIN D — Les liposomes formes pharmaceutique du futur, *Labo-Pharma, Probl. Techn.*, 1982, 30, 133—151.
39. RYMAN B. E., TYRELL D. A. — Essays Biochem, 1980, 16, 49.
40. TEITEL BERNARD A. — *Arch. Roum. Pathol. Microbiol.*, 1945, 14, 59.
41. WEITZELL T. R., TANAKA T., STARKE K. — Naunyn bohmiedelburg's *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1979, 308, 127.

Articol intrat în redacție la : 2.VII.1985.

Indicele de clasificare : 615—033

Studiul biodisponibilității magneziului din noi preparate solide*

Adriana Popovici, I. Oprișor, I. Papp, L. Stef, I. Bogathai, Claudia Danciu

Facultatea de Farmacie, Tg.-Mureș

REZUMAT *S-a evaluat biodisponibilitatea magneziului din pulberi granulate (305,48 mg^{2+}/100 g preparat), pe baza unui studiu farmacocinetic efectuat pe 10 iepuri (în greutate de 2 kg), după administrarea per os a unei doze unice de preparat. Pe baza valorilor medii ale concentrațiilor plasmatice în funcție de timp, s-au calculat parametrii farmacocinetici conform unui model monocompartimentat.*

Din datele farmacocinetice reiese că preparatul are o biodisponibilitate absolută de 77%, iar $K_a = 1{,}68^{-1}$ $K_e = 0{,}13$ h^{-1}, $t^1/_2 = 5{,}37$ h, $T_{max} = 1{,}65$ h, $T_{inf} = 3{,}65$ h, ASC = 775 (mm/ug/h), iar absorbția la T_{max} este de 17%. Din datele obținute se estimează o rapidă absorbție a magneziului ionizabil, asigurată de factorii de formulare, care poate contribui la corectarea hipomagneziemiilor.

Magnesium
Farmacocinetică

În corpul uman, magneziul are un rol deosebit de important și complex, fiind implicat în numeroase procese fiziologice, ca : excitabilitatea neuromusculară, reglarea fosfocalcică, metabolismul țesutului osos, conductibilitatea și excitabilitatea țesutului miocardic, hemostază, imunitate ; de asemenea este un element esențial pentru structura și funcția mitocondriilor, intervine în procesul de sinteza proteică și controlează permeabilitatea membranei (1, 3, 4, 10, 13).

Datele din literatură privind necesitățile de magneziu variază după autori, fiind apreciate de Waker la 25 mEq (cit. de 1), de Jones la 0,3—0,5 mEq/kcorp/zi, pentru copii, gravide și în cursul alăptării nevoile fiind crescute. Necesitățile zilnice sînt acoperite de alimentația bogată în special în vegetale (mazăre, grîu, nuci, fasole, alune, cacao, ciocolată) sau produse animale (carne, pește, ouă, brînză). După ingestie magneziul este absorbit la nivelul intestinului subțire în pro-

* Comunicare prezentată la Congresul Național de Farmacie, București, 10.IX.1984.

porție aproximativ de 30% din cantitatea ingerată (Hanna Welt, cit. de 1). Experiențele efectuate cu ^{28}Mg au precizat că absorbția are loc la nivelul porțiunii proximale și distale a intestinului subțire. Din totalul administrat se absoarbe 40% la o dietă normală în magneziu, 76% la o dietă săracă, iar la un regim bogat în magneziu absorbția scade la 24% (2, 3, 10). Magneziu trece bariera intestinală progresiv, absorbția crescînd în mod gradat de la duoden pînă la ileonul distal și se realizează prin procese metabolice active (6).

Resorbția este influențată de factori favorizanți, ca : vitamina D, hormonul paratiroidian, lactoza, insulina, glucoza, acizii aminați (precum lizina, arginina, proteinele), de factori „magnezio-fixatori", ca vitamina B_6, E, D, existînd și o serie de factori inhibitori : calciul, fosfații, steroizii suprarenali, hormonii tiroidieni, acizii grași, acidul fitic, oxalații, derivații amoniacali (2, 6, 8, 13). Valorile normale ale magneziului plasmatic sînt cuprinse între 1,6—2,1 mEq/l. N. Miu (1) consideră ca valoare normală a magneziului seric 2,17 ± 0,42 mEq/l. Combinațiile organice sau anorganice influențează absorbția, care este inegală, fiind dependentă de anioni. Alături de acestea și integritatea mucoasei intestinale constituie un factor esențial pentru absorbția magneziului.

Se impune, avînd în vedere frecvența clinică a carențelor magneziene, studierea posibilităților de realizare a unor preparate cu săruri de magneziu organice sau minerale pentru a se putea asigura cure magnezice periodice prin administrare bucală pe o durată mai prelungită.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Material și metode

În vederea aprecierii biodisponibilității și a precizării parametrilor farmacocinetici ai magneziului ionic din pulberea granulată denumită „Romag", aprobată de Comisia pentru avizarea medicamentelor pentru fabricație în microproducție, s-a testat pe 10 iepuri necarențați în magneziu (greutatea medie 2 kg), eliberarea și cedarea magneziului după administrarea perorală a unei doze unice din preparat (5 g), care conține 305,48 mg Mg^{2+}/100 g produs, suspendat în 10 ml apă distilată (revenind o doză de 764 µg Mg^{2+}/kg animal).

S-au prelevat prin puncție cardiacă cantități de 2—3 ml sînge înainte de tratament (martori) și după administrare, la intervale : 1/2 oră, 1, 2, 4 și 6 ore. Probele au fost supuse centrifugării (10 min. la centrifuga universală, 3 000 turații/min.) și s-au determinat concentrațiile plasmatice și intraeritrocitare ale magneziului cu un spectrofotometru cu absorbție atomică (Zeiss). Pe baza valorilor medii ale concentrației serice a magneziului în timp s-au obținut curbe de absorbție a magneziului și s-au evoluat parametrii farmacocinetici conform unui model farmacocinetic monocompartimentat (11, 12). Deoarece magneziul se acumulează și intraeritrocitar s-a evaluat cantitativ conținutul în magneziu, în prealabil și după administrarea dozei unice orale. Concentrațiile serice și eritrocitare au servit la calcularea cu ajutorul unui minicomputer M 118, folosind metoda celor mai mici pătrate a următorilor parametri farmacocinetici : constanta de absorbție (K_a), constanta de eliminare (K_e), timpul de înjumătățire biologică ($t_{1/2}$), timpul de absorbție maximă, timpul de inflexiune a curbei. Din suprafața cuprinsă sub curbă s-a calculat aria de sub curbă (ASC).

S-au utilizat parametrii farmacocinetici pentru estimarea biodisponibilității absolute a produsului Romag luînd ca etalon a absorbției maximale administrarea intravenoasă. Rezultatele sînt trecute în tabelul I și fig. 1, 2.

Tabelul I

Parametrii farmacocinetici ai magneziului administrat la iepuri din preparatul granulat „Romag"

Nr. iepuri	Concentr. plasm. inițială (μg/ml)	Concentr. plasm. maximă (μg/ml)	K_a (h^{-1})	K_e (h^{-1})	t 1/2 (h)	t max. (h)	t. inflexiune (h)	ASC (mm/μg) (h)	Biodisponibilitate absolută (%)
10	384	644	1,68	0,13	5,37	1,65	3,65	775	77
Absorbția la t max.	—	644	—	—	—	—	—	—	17

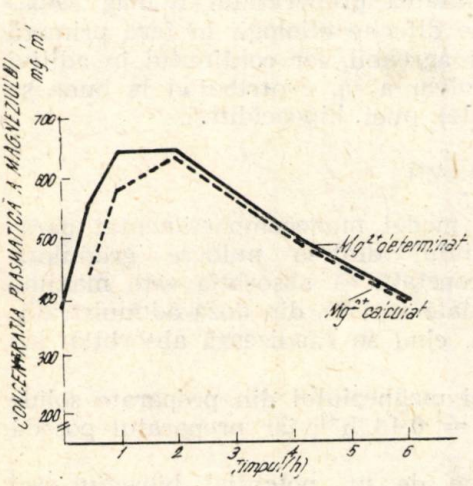


Fig. 1. — Concentrația plasmatică a magneziului la iepuri în timp după administrarea orală a preparatului Romag.

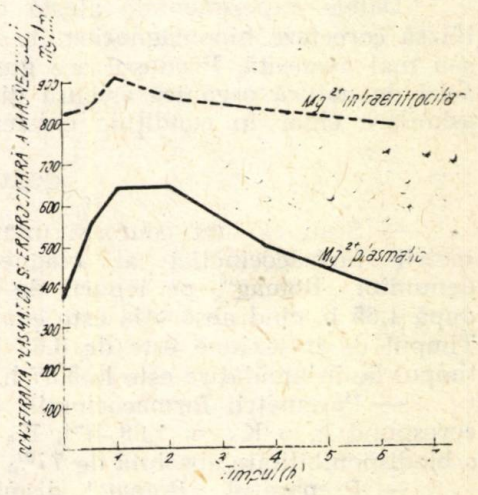


Fig. 2. — Concentrațiile plasmatice și intraeritrocitare ale magneziului la iepuri în timp.

DISCUȚIA REZULTATELOR

Pentru preparatul sub formă de pulbere granulată Romag s-a obținut curba de absorbție a magneziului în funcție de concentrațiile plasmatice (fig. 1) și concentrațiile eritrocitare (fig. 2). Din datele experimentale se constată o creștere, chiar la animale necarențate, a magneziemiei, după prima jumătate de oră de la administrare, care ajunge la un maxim după 2 ore, iar după 6 ore se observă o revenire la valori normale, inițiale.

Din datele farmacocinetice calculate în urma determinărilor cantitative se observă mici diferențe față de valorile estimate teoretic

(vezi fig. 1). Absorbția este maximă la 1,65 h, cînd se absoarbe 17% din cantitatea administrată. Timpul de înjumătățire este de 5,37 h, iar timpul de inflexiune a curbei este de 3,65 h și marchează momentul la care se termină absorbția.

Din fig. 2 se observă influența preparatului Romag asupra evoluției concentrației intraeritrocitare. Fiind vorba de un lot necarențat fără hipomagneziemie, valorile inițiale sînt apreciabil crescute față de concentrațiile plasmatice. Acumularea intraeritrocitară este nesemnificativă iar, raportul Mg intraeritrocitar/Mg plasmatic = 2,20. Din acest motiv s-au luat în considerare doar valorile plasmatice, eritrocitul reprezentînd un rezervor inițial în cazurile de carență primară.

În tabelul I sînt trecuți parametrii farmacocinetici pe baza cărora s-a evaluat biodisponibilitatea preparatului. Constanta de absorbție $K_a = 1{,}68\ h^{-1}$ este superioară constantei de eliminare ($K_e = 0{,}13\ h^{-1}$). Aria de sub curbă (ASC = 775 mm/µg/h) a permis integrarea rezultatelor, cînd, considerînd absorbția intravenoasă ca fiind maximă, a reieșit că preparatul posedă o biodisponibilitate de 77%. Acest fapt denotă o bună și rapidă absorbție a magneziului ionizabil, asigurată de factorii de formulare.

Datele experimentale atestă calitatea preparatului Romag, capabil să corecteze hipomagneziemiile de diferite etiologii în faza primară sau mai avansată. Produsul are gust agreabil, iar conținutul în aditivi acizi de natură organică asigură dizolvarea sa, contribuind la buna sa asimilare chiar în condițiile existenței unei hipoacidități.

CONCLUZII

— S-au evaluat conform unui model monocompartimentat parametrii farmacocinetici ai magneziului dintr-o pulbere granulată denumită „Romag", pe iepuri. Se constată că absorbția este maximă după 1,65 h, cînd absorbția este evaluată la 17% din doza administrată. Timpul de inflexiune este de 3,65 h, cînd se finalizează absorbția, iar timpul de înjumătățire este la 5,37 h.

— Parametrii farmacocinetici ai magneziului din preparate solide corespund la o $K_a = 1{,}68\ h^{-1}$, $K_e = 0{,}13\ h^{-1}$, iar preparatul posedă o biodisponibilitate absolută de 77%.

— Preparatul „Romag" dispune de un potențial bioactiv real datorită factorilor de formulare selectați, alegerii unei surse minerale de magneziu care furnizează o cantitate apreciabilă de cationi ionizați necesar în corectarea deficitului de magneziu.

BIBLIOGRAFIE

1. MĂRGINEANU OCTAVIA, MIU N. — Oligoelementele în biologie și patologie, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1984.
2. PETRESCU A. D. — *Pract. farm.*, 1978, 4, 56—78.
3. NEAMȚU MARIA, GRECU I., ENESCU L. — Implicații biologice și medicale ale chimiei anorganice, Ed. Didactică și Pedagogică București, 1982.
4. LOPEZ M. J. — Le Ier Congrès Européean sur le Magnésium, 1983, Lisabona.
5. PĂRPĂUȚĂ CORNELIA, GRAUR MARIANA, NEMȚEANU F. — *Pract. farm.*, 1976, 5, 78—95.
6. POPOVICI ADRIANA — *Farmacia (Buc.)*, 1982, 1, 78—85.
7. POPOVICI ADRIANA, GABRIELA SUCIU, BRIGITTE SINGER — *Farmacia (Buc.)*, 1979, 3, 57—66.

8. POPOVICI ADRIANA şi colab. — *Farmacia (Buc.)*, 1983, 3, 101—111.
9. POPOVICI ADRIANA şi colab. — *Farmacia (Buc.)*, 1982, 2, 113—120.
10. ZIEMBOWSKI M. — Le XI-éme Colloque Annuel sur le Magnésium, 1976, Lisabona.
11. *LEUCUŢA S.* — Introducere în farmacie, Ed. „Dacia", Cluj-Napoca, 1979.
12. LEUCUŢA S. — Farmacocinetica, Ed. „Dacia", Cluj-Napoca, 1981.
13. URSEANU I., VOICU V. — Elemente de patofarmacologie clinică, Ed. Medicală, Bucureşti, 1983.
14. * * * — Tables scientifiques, Ciba-Geigy, Elveţia, 1972.

Articol intrat în redacţie la 25.II.1985.

Indicele de clasificare : 615.732.3—033

SUMMARY

Adriana Popovici, I. Oprişor, I. Papp, L. Stef, I. Boţathai, Claudia Danciu — STUDY OF THE BIOAVAILABILITY OF MAGNESIUM FROM NEW SOLID PREPARATIONS

The bioavailability of magnesiun from granulated powders (305.48 mg^{2+}/100 g preparation) was evaluated on the basis of a pharmacokinetic study on 10 rabbits (mean weight 2 kg) after the administration *per os* of a single dose of the preparation. On the basis of the mean plasma concentrations in terms of time the pharmacokinetic parameters were calculated according to a monocompartmental model.

The pharmacokinetic data showed that the preparation had an absolute bioavailability of 77%, $K_a = 1.68\ h^{-1}$, $K_{inf} = 0.13\ h^{-1}$, $t^1/_2 = 5.37$ h, $T_{max} = 1{,}65$ h, $T_{inf} = 3.65$ h, ASC = 775 (mm/µg/h) and absorption at $T_{max} = 17\%$. The results obtained suggest rapid absorption of ionizing magnesium, insured by the formulation factors, which may contribute to the correction of hypomagnesiemia.

РЕЗЮМЕ

Адриана Попович, И. Опришор, И. Папп, Л. Стеф И. Богатай, Клаудия Данчу— ИССЛЕДОВАНИЕ БИОНАЛИЧНОСТИ МАГНИЯ В НОВЫХ ТВЕРДЫХ ПРЕПАРАТАХ

Оценилось бионаличность магния в гранулированных порошках (305,48 $Mг^{2+}$/100 г препарат), на основе фармакологического исследования, осуществленный на 10 зайцев (весом в 2 Кг), послеадминистрирования на кости уникальной дозы препарата. На основе средних пласматичных концентраций в зависимости от времени, расчитались фармакоцинетические параметры соответствено односравнительной модели.

Из фармакоцинетических данных выявляется что, препарат обладает обсолютной бионаличностью 77%, а $K_a = 1{,}68^{h-1}$, $K_{inf} = 0{,}13\ h^{-1}$, т1/2=5,37 h, $T_{max} = 1{,}65$ h, $T_{inf} = 3{,}65$ h, АСК = 775 (мм/µг/h), а поглощение при T_{max} =17% . Из полученных данных оценивается скоросное поглощение ионизируемого магния, обеспеченная факторами формулировки, которая может помочь коррекции гипомагнезиям.

RECENZIE

BIOCHIMIE — **Matilda Rosetti-Colţoiu** şi **Niculina Mitrea.** Editura didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1985. 424 pagini

Lucrarea reprezintă o sinteză a concepţiilor actuale în biochimie şi poate fi utilizată ca sursă de informaţii atît de studenţii facultăţilor de farmacie, cărora le este adresată în primul rînd, cît şi de studenţi şi specialişti din alte domenii.

În prima parte sînt prezentate date generale privind compoziţia şi structura materiei vii, insistîndu-se asupra caracterelor specifice de sistem organizat, autoreglat, dinamic. Urmează o serie de cunoştinţe esenţiale de termodinamică şi cinetică chimică, subliniindu-se acele aspecte care prezintă importanţă pentru biochimie.

Capitolul următor se referă la enzime, catalizatori specifici ai proceselor ce au loc în organismele vii. În continuare sînt prezentate metabolismele intermediare, ansamblul de transformări de substanţe, energie şi informaţie. Aceste transformări sînt studiate atît în sensul biosintezei, cît şi în ceea ce priveşte degradările. Sînt astfel redate metabolismul glucidic, metabolismul lipidic, metabolismul protidic şi metabolismul hidromineral. Factorii de reglare şi control, ca şi unele interrelaţii metabolice întîlnite în organismul uman, sînt menţionaţi într-un capitol aparte.

Reglarea biologică este studiată atît la nivel molecular cît şi la nivel de ţesuturi, organe, organism în întregul său.

Vitaminele şi hormonii sînt prezentate abordîndu-se pe lîngă datele biochimice şi rolul lor ca agenţi terapeutici şi principalele forme farmaceutice utilizate. După un capitol referitor la reglarea nervoasă este prezentată biochimia ţesuturilor şi organelor.

Lucrarea se încheie cu o serie de date importante privind evoluţia biochimiei, biliografia şi un indice alfabetic.

Materialul oferă posibilitatea specialiştilor care lucrează în domeniul biologiei, medicinii şi medicamentului, o sursă preţioasă de documentare nu numai pentru studenţi ci şi pentru farmacişti şi medici.

V. Stănescu

Combinații complexe ale unor bioelemente cu aminoacizi

2. Complecși simpli și micști ai Mg (II) și Al (III) cu aminoacizi

Maria Neamțu, R. Săndulescu, I. Grecu

Facultatea de Farmacie, Oficiul Farmaceutic Cluj-Napoca

REZUMAT *Aminoacizii, componenți de bază ai proteinelor, și-au găsit de multă vreme numeroase aplicații în terapie, iar dezvoltarea fără precedent a chimiei bioanorganice a adus în atenția cercetătorilor combinațiile complexe și chelații aminoacizilor cu o serie de ioni metalici esențiali. În continuarea unor cercetări anterioare de chimie anorganică, s-au sintetizat și s-a studiat comportarea fizico-chimică a unor complecși simpli și micști ai acidului aspartic, acidului glutamic și metioninei cu Mg (II) și Al (III), în vederea introducerii lor eventuale în terapie. Combinațiile complexe izolate sînt pulberi albe, microcristaline, solubile în apă, avînd raportul de combinare metal : aminoacid 1:2 sau 1:1:1, în cazul complecșilor micști. A fost efectuat un studiu termogravimetric, termodiferențial, calculîndu-se parametrii cinetici ai reacțiilor de descompunere. A fost efectuat un studiu spectral în UV, vizibil și în IR comparativ cu aminoacizii necoordinați, iar din interpretarea datelor fizico-chimice obținute se discută structura probabilă a noilor combinații complexe.*

Agenți de chelațiune
Aminoacizi

Aminoacizii, componenți de bază ai proteinelor, și-au găsit de multă vreme numeroase aplicații în terapie, iar dezvoltarea fără precedent a chimiei bioanorganice a adus în atenția cercetătorilor combinațiile complexe și chelații aminoacizilor cu o serie de ioni metalici esențiali. În continuarea unor cercetări anterioare (1), s-au sintetizat și s-a studiat comportarea fizico-chimică a unor complecși simpli și micști ai acidului aspartic, acidului glutamic și metioninei cu Mg (II) și Al (III), în vederea introducerii lor eventuale în terapie. Ionul Mg (II) este de altfel de importanță majoră în desfășurarea unor procese biologice fundamentale, cum ar fi de exemplu metabolismul calciului și reglarea permeabilității membranelor, fiind utilizat în tratamentul diferitelor afecțiuni hepatobiliare, dermatoze, algii, nevrite, artroze (2, 3). Ionul Al (III) constituie componentul principal al unor neutralizante gastrice și antiacide clasice, în ultimul timp fiind recomandat în tratamentul tulburărilor dezvoltării intelectuale la copii (2).

SINTEZA ŞI ANALIZA COMPLECŞILOR

Complecşii simpli şi micşti ai Mg (II) şi Al (III) cu acidul aspartic, acidul glutamic şi metionina au fost sintetizaţi prin tratarea suspensiilor apoase ale MgO, respectiv Al $(OH)_3$, cu soluţiile calde ale aminoacizilor şi încălzirea acestora pînă la obţinerea unor soluţii limpezi, incolore, care depun la rece sau se concentrează pe baie de apă la sec. Complecşii Mg (II) se prezintă fie ca o masă sticloasă translucidă şi higroscopică, fie ca o pulbere albă, cristalizată, iar complecşii Al (III) depun microcristale albe.

Analiza elementară cantitativă a confirmat în majoritatea cazurilor raportul de combinare metal : aminoacid, presupus de noi. Ionii de Mg (II) şi Al (III) au fost dozaţi gravimetric sub formă de MgO, respectiv Al_2O_3 (4) şi complexonometric : prin metoda directă în prezenţă de negru eriocrom T în cazul Mg (II) şi prin metoda indirectă în prezenţă de xilenoloranj în cazul Al (III) (5). Azotul a fost dozat prin microcombustie Pregl-Dumas, iar sulfatul gravimetric sub formă de $BaSO_4$ (5).

Rezultatele analizei elementare şi principalele caracteristici fizico-chimice ale complecşilor aminoacizilor cu Mg (II) şi Al (III) sînt ilustrate în tabelul I.

STUDIUL TERMOGRAVIMETRIC ŞI TERMODIFERENŢIAL

Analiza termogravimetrică şi termodiferenţială a fost efectuată cu o termobalanţă Paulik-Paulik în creuzet de platină cu următorii parametri : M:50mg ; S:TG=50 mg ; DTG=1/10, DTA=1/5, T=1 000°C, t=50 min. Rezultatele obţinute sînt trecute în tabelele II şi III, interpretarea derivatogramelor fiind făcută comparativ cu aminoacizii studiaţi. Calcularea datelor cinetice şi termodinamice pentru reacţiile de descompunere termică a fost efectuată prin metoda Kissinger (6).

Toţi complecşii Mg (II) (vezi tabelul II) sînt stabili pînă la temperatura de 140°C, după care se descompun termic în 4 trepte, însoţite de efecte endo- şi exotermice, datorate eliminării H_2O, NH_3, CO_2 şi altor produşi de piroliză. Excepţie fac (glutamato) (metioninato) şi (aspartato) (metioninato) Mg (II), care se descompun în 3, respectiv în 2 trepte. Ordinul reacţiilor termice de descompunere este în jur de 1, căldurile de reacţie standard nu depăşesc 100 kcal/mol, fiind de 60—65 kcal/mol pentru eliminarea CO_2 şi 83—86 kcal/mol pentru eliminarea resturilor de metilpropilsulfură.

Complecşii Al (III) (vezi tabelul III) sînt stabili pînă la cca 60°C cu excepţia bis (aspartato) şi bis (mentioninato) Al (III), stabili pînă la 140°C, respectiv 200°C. După comportarea termică, ca şi după natura şi ponderea reziduului, complecşii Al (III) pot fi împărţiţi în 2 grupe. Astfel, bis (aspartato) Al (III), bis (glutamato) Al (III) şi (aspartato) glutamato) Al (III) se descompun în 4 trepte distincte de piroliză, în timp ce complecşii simpli şi micşti ai metioninei doar în 2 trepte, prima endotermă, iar a doua exotermă. Complecşii simpli ai Al (III) prezintă reziduuri reduse de cca 8—9 mg, concordanţa mare cu rezultatele analizei elementare conducîndu-ne la presupunerea că reziduul este fie Al metilic, fie un amestec de oxizi ai Al (III). Complecşii micşti prezintă reziduuri mari de Al_2O_3 sau Al_2S_3, corespunzînd unor formulări în care două molecule de aminoacizi coordonează 3 atomi de Al.

Tabelul I

Analiza elementară și proprietățile fizico-chimice

Complexul	Me. %		N. %		S. %		Raport de combinare	Aspect, culoare	p.t. °C
	Calculat	Găsit	Calculat	Găsit	Calculat	Găsit			
$Mg(Asp)_2$	8,04	8,69	9,26	9,61	—	—	1 : 2	Masă translucidă	208—210 (desc)
Mg (Asp) (Met)	7,63	9,38	8,79	9,75	10,06	11,3	1 : 1 : 1	Cristale albe aciculare	200—202 ,,
Mg (Asp) (Glu)	7,68	7,96	8,85	9,23	—	—	1 : 1 : 1	Cristale incolore	200—206 ,,
$Mg(Glu)_2$	7,36	7,57	8,47	8,42	—	—	1 : 2	Cristale albe	215—220 ,,
Mg (Glu) (Met)	7,31	8,42	8,42	9,61	9,64	11,45	1 : 1 : 1	Cristale albe aciculare	225—240 ,,
$Mg(Met)_2$	7,22	7,24	8,31	8,57	19,04	20,20	1 : 2	Cristale albe	250 ,,
$Al(Asp)_2$	9,33	9,49	9,68	9,53	—	—	1 : 2	Pulbere albă	210—214 ,,
Al_3 (Asp) (Met)	22,46	21,97	7,77	7,62	8,90	9,07	3 : 1 : 1	Pulbere albă	300 ,,
Al_3 (Asp) (Glu)	22,66	22,38	7,84	7,91	—	—	3 : 1 : 1	Pulbere albă	210—220 ,,
$Al(Glu)_2$	8,50	8,69	8,83	8,96	—	—	1 : 2	Pulbere albă	110—120 ,,
Al_3 (Glu) (Met)	21,62	21,45	7,48	7,66	8,56	8,88	3 : 1 : 1	Pulbere albă	300 ,,
$Al(Met)_2$	8,34	8,43	8,65	8,49	19,82	20,01	1 : 2	Pulbere albă	220—230 ,,

Complecşii Al (III) cu aminoacizii au călduri de reacţie standard mai mici, cea mai mare fiind de 52,05 kcal/mol pentru ultima treaptă de descompunere a bis (aspartato), Al (III). Pentru restul treptelor de descompunere, ΔH_{Stand} nu depăşesc 10 kcal/mol. Ordinul reacţiilor de disociere termică este în toate cazurile 1.

Tabelul II

Comportarea termică a complecşilor Mg(II) cu aminoacizi

Complexul	ΔT (°C)	Variaţia masei		Produşi de eliminare şi reziduuri	n	ΔH stand
		Calculat (%)	Găsit (%)			
Mg $(Asp)_2$	140—200	14,35	14	Topire, H_2O, CO_2		
	200—240	4,17	4	NH_3		
	240—400	14,34	14,2	NH_3, CO_2		
	400—520	24,50	25	C_4H_8	0,93	62,32
		13,33	12,4	MgO		
Mg (Asp) (Met)	140—240	13,55	13	H_2O, CO_2		
	240—320	8,54	9	$2NH_3$		
	320—400	11,02	11	CO_2		
	400—560	26,56	26	$C_4H_{10}S$, C_2H_5N	1,05	83,22
		12,65	11,5	MgO		
Mg (Asp) (Glu)	175—230	13,62	13,2	$2NH_3$	1,11	—
	230—500	25,60	26,3	$4CO_2$, C_5H_{10}	1,76	58,23
		12,74	13	MgO		
Mg $(Glu)_2$	140—240	9,38	10	$2NH_3$		
	240—330	13,32	12,5	CO_2		
	300—460	13,32	13	CO_2	1,02	—
	460—560	7,72	8	C_3	0,93	30,80
		12,20	12,5	MgO		
Mg (Glu) (Met)	140—200	16,70	16	H_2O, CO_2	0,80	—
	200—475	21,52	22	$2NH_3$, CO_2		
	475—560	21,01	20	$C_4H_{10}S$	1,17	86,32
		12,22	12	MgO		
Mg $(Met)_2$	140—220	10,80	10	$2NH_3$		
	220—300	22,50	24	$2C_4H_{10}S$	0,76	—
	300—460	12,90	11	CO_2		
	460—560	18,70	16	CO_2		
		11,97	12	MgO	1,12	66,63

STUDIUL SPECTRAL IR

Studiul spectral în IR a fost efectuat în stare solidă, în pastile de KBr cu un aparat specord 75 IR între 3 600 şi 400 cm^{-1}. Rezultatele obţinute sînt trecute în tabelul IV.

Complecşii simpli şi micşti ai Mg (II) şi Al (III) cu aminoacizi prezintă o bandă lată sub formă de clopot în regiunea 3 600—2 800 cm^{-1}, caracteristică combinaţiilor complexe ale aminoacizilor, cu excepţia bis (metioninato) Mg (II). În toate cazurile, peste banda clopot se suprapun maxime de absorbţie la 3 260, 3 160 şi 2 900 cm^{-1}, datorate fie asocierii moleculelor complexe prin punţi de hidrogen, fie implicării mai reduse a N (amino) la coordonarea ionilor Mg (II) şi Al (III) care au o afinitate mai mare pentru lignazi cu atomi de O donori (7).

Vibrațiile de valență ale grupei carboxilice apar sub forma unor benzi intense, cea simetrică deplasată batocrom la 1 400—1 370 cm^{-1}, iar cea asimetrică hipsocrom la 1 630—1 600 cm^{-1}. Excepție face doar bis (aspartato) Mg (II), la care γ COO^- este deplasată hipsocrom la 1 420 cm^{-1}. Intensitatea benzilor de vibrație a grupei carboxil este în general mai scăzută la complecșii Al (III), mai ales în cazul complecșilor micști.

Tabelul III

Comportarea termică a complecșilor Al(III) cu aminoacizi

Complexul	ΔT (°C)	Varianta masei		Produși de eliminare și reziduuri	n	ΔH_{stand} (kcal/mol)
		Calculat (%)	Găsit (%)			
Al $(Asp)_2$	140—260	21,10	20	CO_2 NH_3	1,67	19,09
	260—380	15,20	13	CO_2	1,09	9,83
	380—420	30—40	29	$2CO_2$	0,89	2,60
	420—560	25,29	30	NH_3, C_4H_8	1,00	52,05
		9,33	8	Al		
Al_3 (Asp) (Met)	60—320	29,99	29	$C_4H_{10}S$, $2NH_3$	1,00	10,11
	320—660	10,61	8	CO_2		
		62,51	63	Al_2S_3		
Al_3 (Asp) (Glu)	60—220	10,31	10	$2NH_3$	0,97	6,06
	220—320	13,33	15	CO_2	1,99	4,24
	320—420	19,40	19	CO_2, 2C	1,03	4,24
	420—580	20,56	19	$2CO_2$	1,31	15,77
		42,81	39	Al_2O_3		
Al $(Glu)_2$	60—120	19,23	18	CO_2, NH_3	1,09	3,49
	120—240	13,87	12	CO_2	1,09	12,05
	240—420	26,48	26	C_6H_{12}	1,03	6,66
	420—660	33,10	35	$2CO_2$, NH_3	1,07	50,12
		8,50	9	Al		
Al_3 (Glu) (Met)	60—320	23,06	22	$2CO_2$, NH_3	1,2	9,29
	320—660	19,74	15	$C_4H_{10}S$		
		60,17	63	Al_2S_3		
Al $(Met)_2$	200—270	55,60	50	$2C_4H_{10}S$,	1,54	3,88
	270—530	37,90	42	$2(CO_2, NH_3)$	0,68	23,28
		8,34	8	Al		

Interesant de remarcat este faptul că în spectrele (aspartato) complecșilor apare o bandă caracteristică, vibrației grupei carboxilice libere la 1 695—1 690 cm^{-1}, deși datele din literatură confirmă comportarea acidului aspartic ca ligand tridentat.

Vibrațiile de deformare ale grupei aminice sînt în general acoperite de γCOO^- mai intense.

Banda slabă de la 680—650 cm^{-1}, în cazul complecșilor metioninei a fost atribuită γ (C-S).

În regiunea 500—400 cm^{-1}, complecșii Mg (II) prezintă o singură absorbție la 440—430 cm^{-1}, atribuită γ (Mg-N) din izomerii trans. Singurul complex cu conformația cis este (aspartato) (metioninato) Mg (II), la care am remarcat două benzi atribuite γ (Mg-N) la 470 și 430 cm^{-1}.

Tabelul IV

Frecvențele IR caracteristice ale complecșilor Mg(II) și Al(III)

	A_2	AM	AG	G_2	GM	M_2	Atribuire
Mg(II)	430 s	430s		430 s	440 m	440 m	γ(Mg—N)
		470			500		
		650 m			680 s	680 s	γ(C—SCH_3I)
	1420 i	1400 i	1400 i	1400 i	1400 i	1370 i	δNH deplasat
						1400 s	νs COO^-
	1480 i					1430 s	δNH (banda II)
	1570 u	1580 i			1570 i		
	1600 i	1600 u	1600 u	1600 i	1600 i	1600 i	υ COO^-
	1695 i					1630 i	γ as COOH liber
	3000	2800	2800	2850	2800	2900 m	banda clopot caracteristică complecșilor
						2950 u	aminoacizilor
						3160 m	
	3500	3600	3600	3500	3200	3260 m	
Al(III)	480 i	450 u	450 u	450 u	450 u	440 u	γ (Al-N) γ sau (Al—O)
	530 i	510 i	510 i	500 i	510 i	480 u	
		650 i			660 i	660 u	γ (C—S)
	1400 m	1400 s	1410 s	1410 m	1400 s	1400 i	γ_s COO
	1420 m			1470 u		1440 u	
	1500 i		1500 m	1500 i		1500 m	δ_sNH
	1550 u			1580 m		1580 i	δ_{as} SN
	1620 i	1610 s	1630 m	1640 i	1620 m	1600 u	COO^-
	1690 s						γ_{as} COOH liber
	3300	3240	3250	2800	3050	2800	banda clopot caracteristică complecșilor
	3600	3640	2630	3620	3680	3600	aminoacizilor

Deşi complecşii Al (III) au spectrele IR foarte simple, indicînd o simetrie ridicată, în toate s-au pus în evidenţă două benzi de absorbţie, atribuite γ (Al-N) sau γ (Al-O), ceea ce sugerează confirmaţia cis a acestora. Intensitatea foarte ridicată a absorbţiilor în această regiune este caracteristică tuturor complecşilor Al (III), mai ales celor micşti, care depăşesc intensitatea absorbţiilor datorate vibraţiilor grupei carboxil şi amino.

CONSIDERAŢII ASUPRA STRUCTURII COMPLECŞILOR

Bis (aspartato) complecşii (fig. 1) prezintă banda de absorbţie caracteristică grupei carboxilice libere, ori este cunoscută faptul că acidul aspartic este în general un liand tridentat. Acest fapt poate fi explicat numai considerînd că acidul aspartic coordonează bidentat prin grupa NH_2 şi α (COOH), în timp ce gruparea β (COOH) interacţionează cu un ion OH^-, care ocupă unul din punctele coordinative. Interacţiuni similare au fost semnalate de Uehara şi colab. (8) în complecşi ai Cr (III) cu acidul N-aminotriacetic şi acidul N-aminopropiondiacetic.

În cazul bis (aspartato) Al (III) este preferată conformaţia cis.

(Asparato) (metioninato) Mg (II) preferă configuraţia tetraedrică, dar pot să fie şi hexacoordonaţi sau pentacoordonaţi cu configuraţia de piramidă pătrată (fig. 2) (9, 10, 11).

(Aspartato) (metioninato) Al (III) se abate de la formula generală, raportul de combinare fiind 3:2, ceea ce ne-a determinat să propunem structura probabilă din fig. 3, în care Al (III) este tetracoordonat cu punţi metalice.

Lipsa absorbţiei de la 1 700 cm^{1-}, datorată grupei COOH libere în cazul (aspartato) (glutamato) complecşilor, ca şi raportul de combinare diferit în cazul complexului mixt al Al (III) ne-au determinat să atribuim acestora ca structuri probabile cele din fig. 4 şi 5.

(Glutamato) (metioninato) Mg (II) are o structură asemănătoare celei din fig. 6, la care gruparea carboxilică a acidului glutamic coordinează alt ion metalic, iar (glutamato) (metioninato) Al (III) este analog cu (aspartato) (metioninato) Al (III) (vezi fig. 3).

Complecşii acidului glutamic cu Mg (II) şi Al (III) au probabil structuri polimere (fig. 7), în care coordinează prin atomii N (amino) şi O (α-carboxilic) un ion metalic, iar prin atomul O (γ-carboxilic) alt ion metalic învecinat.

Bis (metioninato) Mg (II) are o structură analoagă celei din fig. 6, unde X este H_2O, iar bis (metioninato) Al (III) prezintă structura probabilă din fig. 8. În toate cazurile complecşii Mg (II) preferă conformaţiile trans, iar cei ai Al (III) conformaţiile cis.

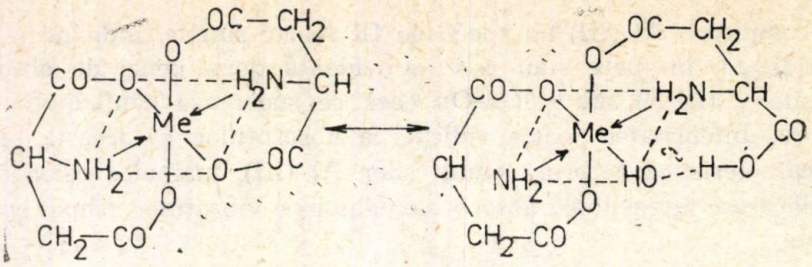


Fig. 1

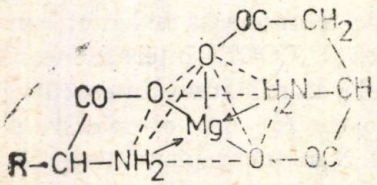


Fig. 2

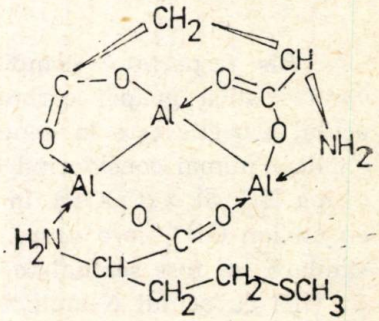


Fig. 3

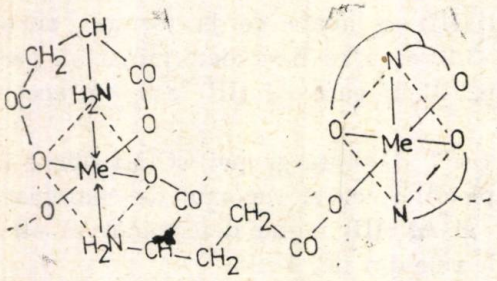


Fig. 4

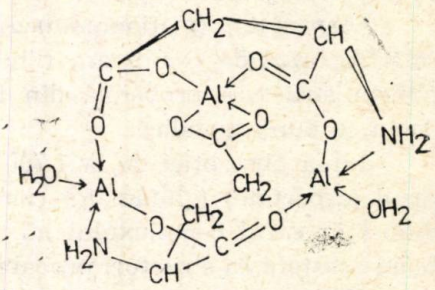


Fig. 5

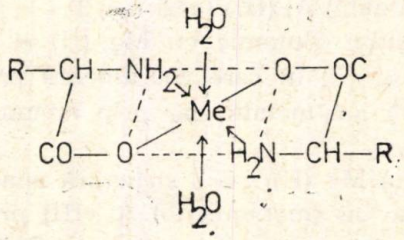


Fig. 6

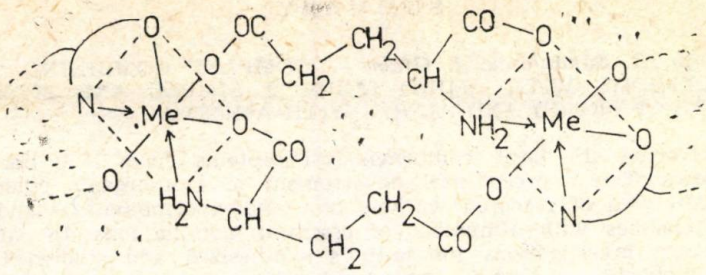


Fig. 7

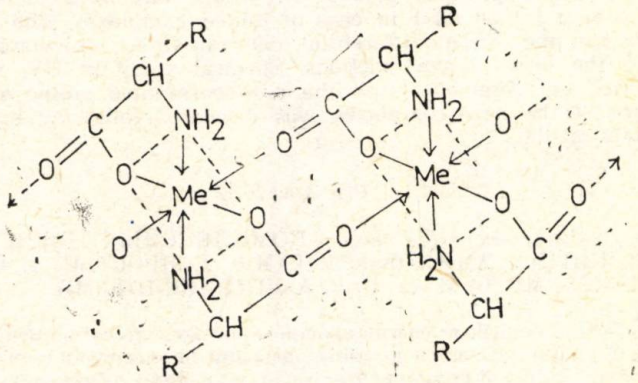


Fig. 8

BIBLIOGRAFIE

1. GRECU I., SĂNDULESCU R., NEAMȚU MARIA — *Ann. Quim.*, 1983, 79, B, 18.
2. GRECU, I., NEAMȚU MARIA, ENESCU NEAMȚU — Implicații biologice și medicale ale chimiei anorganice, Ed. „Dacia", Cluj-Napoca, 1982.
3. MĂRGINEANU OCTAVIA, MIU N. — Oligomineralele în terapie și patologie, Ed. „Dacia", Cluj-Napoca, 1984.
4. MACAROVICI C. GH. — Manual de chimie analitică cantitativă. Gravimetria. Ed. Tehnică, București, 1956, p. 137.
5. LITEANU C. — Chimie analitică cantitativă. Volumetria, ed. a V-a, Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1969, p. 351 ; 617.
6. KISSINGER H. — *Anal. Chem.*, 1957, 29, 1 702.
7. MARGARETA AVRAM, MATEESCU GH. — Spectroscopia în infraroșu. Aplicații în chimia organică, Ed. Tehnică, București, 1966.
8. UEHARA A., KYUNO E., TSUCHIYA R. — *Bull. Chem. Soc. jap.*, 1968, 41, 10, 2 385.
9. VAN DER HELM D., FRANKS W. A. — *Acta cryst.*, 1969, 25, B, 451.
10. VAN DER HELM, D., HASSAIN M. B. — *Acta cryst.*, 1969, 25, B, 457.
11. VAN DER HELM D., NICHOLAS A. F., FISHER C. G. — *Acta cryst.*, 1970, 26, B, 1 172.

Articol intrat în redacție la 12.II.1985.

Indicele de clasificare : 615.732.9:547.965

SUMMARY

Maria Neamțu, R. Săndulescu, I. Grecu — COMPLEX COMBINING OF SOME BIOELEMENTS WITH AMINO ACIDS. 2. SIMPLE AND MIXED COMPLEXES OF MG (II) AND AL (III) WITH AMINO ACIDS

Amino acids, the basic components of proteins, have long been applied in therapeutics. The unprecedental development of bioinorganic chemistry has drawn the attention of research workers on complex combinations and those of amino acid chelates with a number of essential metallic ions In earlier inorganic chemistry investigations the authors synthesized and studied the physicochemical properties of some simple and mixed complexes of aspartic acid, glutamic acid and methionine with Mg (II) and Al (III) with a view to their eventual application in therapy. The complex combinations isolated were a white, microcrystalline powder, soluble in water, having a metal combination ratio of amino acid 1·2 or 1:1:1 in case of mixed complexes. The study included thermogravimetric and thermodifferential determinations, calculating the kinetic parameters of the break down reactions. Spectral study in UV, visible and IR light was carried out compared with the non-coordinated amino acids. The probable structure of the new complexes was discussed following interpretation of the physicochemical data.

РЕЗЮМЕ

Мария Няцу, Р. Сэндулеску, И. Греку — КОМПЛЕКСНЫЕ СВЯЗИ НЕКОТОРЫХ БИОЭЛЕМЕНТАХ АМИНОКИСЛОТАМИ. 2. ПРОСТЫЕ И СМЕШАННЫЕ КОМПЛЕКСЫ МГ (II) И Ал (III) С АМИНОКИСЛОТАМИ

Аминокислоты, основные составляющие протеин, много времени многочислено применялись в терапии а безпрецедентное развитии бионеорганичной химии привело ко вниманию исследователей комплексные связи ,и келаций амикислот с рядом метал лических существенных ионов. В продолжение некоторых прошлых исследований анорганической химии, синтетизировались и исследовалось физико-химическое поведение простых и смешанных аспартной кислоты, глутаминной кислоты и метионина и, для эвентуального их применения в терапии. Комплексные изолированные связи являются белые порошки, микрокристалические, водорастворимые порошки соотношением комбинирования металл: аминокислота 1: 2 или 1:1: 1 при случай смешанных комплексов. Осуществилось иследование термогравим трическое, термодиференциальное, расчитывая кинетические параметры реакций разложения. Осуществилось спектральное исследование в ИФ, видимом и ИК в сравнение с некоордонированными аминокислотами, а из разработки полученных физико-хинмических данных-обсуждается вероятная структура новых комплексных комбинации.

Cercetări cu privire la acțiunea protectoare a fierului asupra activității catalazei după administrarea de fenilbutazonă

V. Bota, Alexandrina Oșan, Iulia Kovács, I. Máthé, Marioara Țambrea

Disciplina de Biochimie — Chimie sanitară, Facultatea de Farmacie, Tîrgu-Mureș

REZUMAT *În urma unor cercetări efectuate pentru a stabili influențarea activității enzimatice de către fenilbutazonă, s-a constatat că, după un tratament oral timp de 4 săptămîni, activitatea catalazei din sînge nu s-a modificat, dar enzima hepatică a prezentat o scădere semnificativă la cobai. Dacă în același timp cu fenilbutazona s-a administrat un sirop cu Fe^{2+}, scăderea activității catalazei hepatice a fost semnificativ mai mică comparativ cu animalele la care nu s-a administrat fier. Hemoglobina a prezentat scăderi la animalele tratate cu fenilbutazonă.*

Fier *Catalaze*
Fenilbutazonă *Hepar*
Efect *Experiment*

Fenilbutazona este un derivat al pirazolidin 3,5—dionei folosit ca antiinflamator nesteroidic în poliartrita reumatoidă și alte afecțiuni reumatice inflamatorii. Proprietățile antiinflamatorii s-au dovedit utile și în criza gutoasă. Prezintă acțiune analgezică și antipiretică cu eficacitate mai slabă. Toxicitatea fenilbutazonei face să nu fie întrebuințată în durerile de altă natură decît reumatică, nici în stările febrile (1).

Toxicitatea fenilbutazonei interesează îndeosebi sîngele și măduva osoasă hematogenă, rinichiul, ficatul, metabolismul apei și electroliților, pielea și alte structuri. Efecte nedorite se observă la 25—40% din bolnavi : iritație gastrică, care se manifestă prin arsuri, dureri epigastrice, greață-vomă, activarea ulcerului gastroduodenal și favorizează complicațiilor sale ; în doze mari produce și tulburări de ordin nervos. Fenilbutazona se absoarbe complet pe cale digestivă, maximul de concentrație se obține după 2 ore de la ingestie. Aproximativ 98% din fenilbutazona existentă în sînge este legată de proteinele plasmatice. Leziunile hepatice și renale se manifestă prin alterarea testelor funcționale hepatice, hepatomegalie, icter, oligurie sau anurie, hematurie, albuminurie și creștere în greutate, ca urmare a retenției de apă și sodiu. În formele severe se poate instala anemia, trombocitopenia, leucopenia, hipoprotrombinemia. Modificările de laborator constau initial în semne de alcaloză respiratorie și metabolică, urmate de semne de acidoză metabolică, la care se adaugă creșterea ureei sanguine, a fosfatazei alca-

line, transaminazelor şi bilirubinemiei. În unele cazuri se constată hipocalcemie, hiperpotasemie sau hipopotasemie (2).

Datorită faptului că toxicitatea fenilbutazonei interesează îndeosebi sîngele, măduva osoasă, rinichii, ficatul şi produce fenomenul de inducţie enzimatică, ne-am propus să cercetăm activitatea unor enzime sanguine şi hepatice la cobaii care au fost trataţi oral cu fenilbutazonă.

Deoarece poliatrita reumatoidă este foarte adesea însoţită de anemie (3, 4, 5, 6) este indicat ca alături de tratamentul ei specific să se administreze şi preparate cu fier (7, 8, 9). De aceea s-a urmărit în ce măsură administrarea concomitent cu fenilbutazona a unui sirop cu Fe^{2+} a influenţat activitatea enzimatică. În lucrare sînt prezentate rezultatele experimentale privitoare la activitatea catalazei sanguine şi hepatice la cobaii trataţi cu fenilbutazonă, respectiv fenilbutazonă şi fier.

MATERIAL ŞI METODĂ

Experienţele s-au efectuat pe un lot de 24 cobai cu greutate medie de 630 g, împărţiţi în 3 grupe. O grupă de 8 cobai a fost tratată zilnic cu fenilbutazonă în doză de 3 mg/kilocorp, timp de 4 săptămîni. Fenilbutazona a fost administrată *per os* sub formă de suspensie într-un sirop de zaharoză. A doua grupă de 8 cobai a fost tratată ca şi precedenta cu fenilbutazonă, primind în plus zilnic un sirop cu fier divalent (Ferobot) în cantitate de 7 mg/kcorp. Lotul martor a fost constituit din 98 cobai, care nu au fost trataţi.

După 4 săptămîni de tratament, animalele au fost sacrificate prin secţionarea venei jugulare, iar din sîngele colectat pe heparină s-a determinat activitatea catalazei prin metoda volumetrică (10) şi hemoglobina ca cianmethemoglobină. Din ficatul proaspăt recoltat s-a preparat un omogenat 2% în apă distilată. Din omogenat s-a determinat de asemenea activitatea catalazei.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Rezultatele experimentale obţinute la determinarea catalazei din sînge, omogenat de ficat şi a hemoglobinei sînt cuprinse în tabelul I.

Din tabelul I se observă că valorile cifrei catalazice determinate în sîngele animalelor tratate cu fenilbutazonă nu prezintă deosebiri semnificative faţă de valorile determinate la animale martor, netratate. Nu se constată deosebiri faţă de animalele martor şi nici faţă de animalele tratate numai cu fenilbutazonă în cazul animalelor care au primit alături de fenilbutazonă sirop cu fier.

În cazul determinării activităţii catalazei din omogenat de ficat, la animalele tratate cu fenilbutazonă se constată o scădere foarte semnificativă ($p < 0{,}001$), cu peste 40%, a activităţii enzimei faţă de cobaii martor. La animalele care alături de fenilbutazonă au primit şi sirop cu fier se constată de asemenea o scădere semnificativă, însă numai cu 25% a activităţii catalazei. Comparînd cele două loturi de animale tratate cu fenilbutazonă se constată o scădere mai mare, semnificativă ($p < 0{,}05$), cu 20% la cobaii care au primit sirop cu fier. Siropul administrat a avut proprietatea de a proteja catalaza hepatică, menţinînd activitatea ei la valori superioare faţă de valorile

Tabelul I

Parametrii determinați	Lot martor	Lot tratat cu Phb	Diferența față de martor	Lot tratat Phb + Fe^{2+}	Diferența față de lot martor	Diferența dintre lotul tratat cu Phb față de cel tratat cu Phb+Fe^{2+}
Cifra catalazică (mg H_2O_2/µl sînge)	12,35±0,6	11,11±3,0	−10,04% p>0,1	11,05±2,23	−10,52% p>0,1	−0,54% p>0,1
Activitatea catalatică (g H_2O_2/g ficat)	167,55 ±2,62	99,82± 1,368	−40,42% p<0,001	124,93±2,5	−25,43 p<0,001	−25,15% p<0,05
Hb (g/%)	13,17±0,68	6,84±0,70	−48,06% p<0,001	8,09±0,65	−38,57% p<0,001	−18,27 p<0,01

determinate la animalele tratate cu fenilbutazonă care nu a primit fier, iar față de animalele martor, activitatea enzimei a prezentat o scădere mult mai redusă.

Din rezultatele determinărilor se constată că administrarea de fenilbutazonă la cobai a avut ca urmare scăderea semnificativă a hemoglobinei cu 48% la animalele tratate cu substanță, iar la animalele care au primit și sirop cu Fe^{2+} scăderea a fost de 38%. Față de animalele tratate numai cu fenilbutazonă, cele tratate cu fier au prezentat o valoare a hemoglobinei cu 18% mai mare.

Catalaza este H_2O_2-oxidoreductază, conținînd o grupare prostetică porfirinică cu 4 atomi de fier trivalent în moleculă. Prin descompunerea peroxidului de hidrogen, catalaza are rol protector pentru celule și respectiv hematii, împiedicînd distrugerea oxidativă a acestora. La mamifere și om, catalaza se întîlnește în toate celulele. La om, eritrocitele conțin diverse varietăți de catalază aflate în stare liberă.

Scăderea activității catalazice a hematiilor a fost semnalată în cazul deficitului de fier de Mac-Dougal (11). Cercetările noastre anterioare au arătat că la cobaii ținuți în regim sărac în fier are loc o scădere a activității catalazei sanguine și hepatice și a glucozo-6-fosfatdehidrogenazei, iar administrarea de fier pe cale orală micșorează procentul scăderii activității comparativ cu animalele netratate (12). Scăderea activității catalazei a fost interpretată ca fiind cauzată de reducerea sintezei feriproteinenzimei, ca urmare a lipsei fierului. La cobaii tratați cu plumb s-a constatat o creștere a activității catalazei, probabil ca urmare a alterării membranei celulare a hemolizei sub acțiunea plumbului (13). Și în acest caz administrarea de fier a făcut ca activitatea catalazei să prezinte valori apropiate de cele ale animalelor martor.

Tratamentul cu fenilbutazonă în doze de întreținere de 3 mg/kcorp nu a modificat activitatea catalazei eritrocitare, ceea ce presupune că toxicul nu a alterat sistemele protectoare ale hemoglobinei existente în hematii, formate din glutation-glutationperoxidază, catalază și superoxid dismutază.

Fenilbutazona face parte dintre medicamentele care produc inducție enzimatică (14, 15). Este biotransformată la nivelul microzomilor hepatici, dînd naștere la oxifenilbuta-

zonă și alți metaboliți care în mare parte se excretă prin urină după glucuronoconjugare.

Catalaza hepatică este legată structural de peroxizomi. Scăderea activității acesteia la animalele tratate cu fenilbutazonă poate arăta că sinteza catalazei nu este indusă. Micșorarea activității se poate datora reducerii sintezei sau a unei modificări conformaționale sub acțiunea fenilbutazonei. Administrarea concomitentă a fierului reduce semnificativ inhibarea activității catalazei. Aceasta poate fi explicată prin formarea unei legături coordinative între fenilbutazonă și Fe^{3+} din catalază, ducînd la inhibarea parțială a activității acesteia (16).

La animalele tratate în paralel cu sirop cu Fe^{2+}, legarea fenilbutazonei la molecula proteinenzimei s-ar face în măsură mai mică, o parte a fenilbutazonei formînd legături directe cu fierul. Este posibil însă ca, în prezența fierului, metabolizarea fenilbutazonei prin sistemul transportor de electroni microzomal (NADPH-citocrom P_{450}), în componența căruia intră și Fe^{2+}, este accelerată, iar inhibarea catalazei este astfel redusă (efect protector asupra catalazei). Scăderea cantității totale de hemoglobină indică acțiunea anemiantă a fenilbutazonei. Această acțiune a fenilbutazonei a fost deja semnalată (17). Anemia poate fi o expresie a inhibiției eritropoezei pe care o exercită fenilbutazona sau a hemodiluției. Administrarea însă a siropului cu Fe^{2+} a avut un efect protector față de acțiunea inhibitoare toxică a fenilbutazonei asupra măduvei hematopoetice.

CONCLUZII

Sub acțiunea fenilbutazonei, activitatea catalazei la cobai este nemodificată în sînge, scade în ficat, iar la animalele tratate în paralel cu Fe^{2+} scăderea este semnificativ mai mică. Hemoglobina scade în sînge în urma tratamentului cu fenilbutazonă. Administrarea concomitentă a fierului a redus semnificativ scăderea. Este deci indicat ca în cazul tratamentului de lungă durată cu fenilbutazonă să se asocieze un preparat cu fier.

BIBLIOGRAFIE

1. STROESCU N. — Farmacologie clinică, ed. a 2-a, Ed. Medicală, București, 1977, p. 353.
2. MOGOȘ GH. — Intoxicații acute. Diagnostic și tratament. Ed. Medicală, București, 1981, p. 324.
3. Mc CREA P. C. — *An. rheum. Dis.*, 1958, 17, 89
4. MOUGAN E. S., JACOX R. F. — *Arthr. and Rheum.*, 1964, 7, 431
5. THIERS H., VIGNON, MOREL R., PATET J. — *Rév. Rheum.*, 1955, 22, 709.
6. SEZE S. — Maladies des os et des articulationes, Ed. Flammarion, Paris, 1970.

7. RÁKOSFALVY Z. — *Rev. Med. Tg. Mureș*, 1979, 1, 2.

8. LENDVAI M. — Tratamentul anemiei în poliartrita reumatoidă cu sirop „Ferobot", lucrare de diplomă, I.M.F., Tg. Mureș, 1980.
9. URSEANU I. — Reumatismul adultului tînăr, Ed. Medicală, București, 1978.
10. BERGMEYER H. — Methoden der enzymatischen Analyses, ed. a 2-a, vol. K, Academik Verlag, Berlin, 1970, p. 599.

11. MAC-DOUGAL L. G. — *J. Pediat.*, 1972, 80, 775, cit. de Vevera V., Fiziopatologia și clinica fierului, Ed. Medicală, București, 1978, p. 63.

12. BOTA V., KOVÁCS IULIA, OSAN ALEXANDRINA, MÁTHÉ IOAN — Comunicare la Al VII-lea Congres Național de Farmacie, București, 1979, p. 473

13. BOTA V. și colab. — Studiu experimental privind efectul Fe^{2+} asupra activității catalazei sanguine și hepatice la cobaii tratați cu Pb(II). Comunicare la Sesiunea Anuală de Valorificare a Cercetărilor Științifice, Tg. Mureș, 1982, sub tipar.

14. VOICU V., OLINESCU R. — Mecanisme enzimatice în farmacodinamie. Ed. Științifică și Enciclopedică, București, 1977, p. 283.

15. CONNEY A. H. — *Pharmacol. Rev.*, 1967, 19, 317.

16. COTRĂU M. — Toxicologie. Ed. „Junimea", Iași, 1978, p. 125.

17. PANAITESCU GH., POPESCU E. A. — Efecte secundare ale medicamentelor. Ed. Medicală, București, 1970, p. 67.

Articol intrat în redacție la 7. II. 1985.

Indicele de clasificare :

615.739.13—015.2 : 615.759 Fenilbutazonă : 616.36—008.831 : 577.158.7

RECENZIE

CHIMIE FARMACEUTICĂ **Victor Zotta** Editura medicală, București, 1985, 734 pagini

Lucrarea „Chimie farmaceutică" prezintă cele mai importante medicamente utilizate în terapeutică din punct de vedere chimic ; proprietăți, sinteză, control de calitate, stabilitate. La acestea se adaugă și o serie de noțiuni privind acțiunea terapeutică, indicații, forme farmaceutice etc. Tratarea materialului ține seama de numeroasele și importantele progrese realizate în specialitate în ultimii ani. Este semnificativ efortul autorului de a menționa relațiile dintre structura chimică și acțiune, ceea ce lărgește orizontul specialiștilor interesați atît de sinteză, cît și de farmacodinamie. Pornind de la acest concept clasificarea materialului este făcută ținînd seama de acțiune. Alături de această sistematizare de bază se face apel la unele capitole și la o grupare dependent de structura chimică.

Prezentarea aprofundată a caracteristicilor fizico-chimice slujește la o mai bună cunoaștere a substanțelor medicamentoase, a posibilităților de asociere cît mai raționale și mai eficace și la evitarea incompatibilităților.

La grupele principale de medicamente este prezentată o schemă generală de sinteză, subliniindu-se și metodele cele mai accesibile care pot fi aplicate în producție.

Lista medicamentelor cuprinde în primul rînd medicamentele înscrise în Farmacopeea română ed. a IX-a și în Nomenclatorul de medicamente elaborat de Ministerul Sănătății. Sînt mar-

cate distinct produsele fabricate de industria de medicamente și se menționează și produsele admise la import. La fiecare substanță sînt redate denumirea chimică, denumirea comună internațională D.C.I., precum și o serie de denumiri de fabrică, dintre acestea fiind alese cele mai cunoscute și mai apreciate în terapeutica actuală.

Proprietățile chimice sînt menționate în mod riguros : solubilități, punct de topire, densitate etc. Sînt apoi trecute reacții de identificare și încercarea purității urmate de metode specifice pentru determinări cantitative.

Materialul este împărțit în 13 capitole principale a căror amploare ține seama de importanța clasei respective și extinderea utilizării în țara noastră. Sînt subliniate realizările industriei românești de medicamente și direcțiile de dezvoltare ale acesteia.

Lucrarea este o contribuție deosebit de valoroasă la îmbogățirea documentării de specialitate care poate fi de mare folos farmaciștilor, medicilor, altor specialiști care lucrează în domeniul medicamentului.

V. Stănescu

Cercetări asupra flavonoidelor din Betula verrucosa

Laurenţia Ilea, M. Tămaş

Facultatea de Farmacie, Cluj-Napoca

REZUMAT

S-a efectuat o analiză calitativă şi cantitativă a flavonelor din Betulae folium.

Prin cromatografie pe strat subţire de celuloză, tehnica bidimensională, s-au pus în evidenţă 12 fracţiuni flavonoidice, din care, spotul principal este hiperozidul din Betulae folium.

Prin determinarea cantitativă făcută spectrofotometric după separare cromatografică pe hîrtia Wathman 4, developare în acid acetic 15%, s-a evidenţiat în frunze un conţinut de 1,39—1,94 flavonozide.

Extracte
Plante medicinale
Flavone

Frunzele de mesteacăn *(Betula verrucosa Ehrh.* sinonim *Betula alba L., Betula pendula Roth)* au o compoziţie chimică complexă : flavonoide, saponine triterpenice, taninuri catehice, acizi organici (ascorbic, nicotinic, clorogenic etc.), mucilagii, leucoantociani etc. (2, 3, 7, 8, 12, 13, 14, 23).

Frunzele de mesteacăn prezintă proprietăţi diuretice, depurative, litice, coleretice, antiseptice, fiind indicate în edeme cardiorenale, reumatism, gută, calculi renali, colecistite, angiocolite cu lamblii etc. (4, 5, 18, 21).

Casparis şi colab. (6) au izolat din frunzele de mesteacăn hyperozidul (3-galactozida quercetolului).

Hörhammer şi colab. (15, 16) pun în evidenţă prin cromatografie pe hîrtie încă două flavonozide, dintre care una o identifică drept 3-digalactozida miricetolului.

Acelaşi număr de flavonozide pun în evidenţă, tot prin cromatografie pe hîrtie şi autorii polonezi Alicja Elbanowska şi Felix Kaczmarek (1).

În 1980 Tissut şi Ravanel (22) prin cercetări citofotometrice în lumina U.V. identifică 5 glicozide flavonice localizate în special în epiderma superioară şi cea inferioară. Într-o lucrare recentă (Harnischfeger şi Stolze (12) citează prezenţa a 12 flavonoide.

Avînd în vedere că efectul diuretic se datorează în mare măsură conținutului în flavonoide (1, 4, 5) ne-am propus un studiu calitativ și cantitativ al flavoanelor din produsul *Betulae folium* de proveniență românească.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am utilizat frunze de mesteacăn *(Betulae folium)* recoltate în luna august din jurul municipiului Cluj-Napoca (dealul Feleacului). Frunzele au fost uscate la temperatura camerei, mărunțite la finețea sitei V și păstrate în borcane cu dop rodat. Frunzele astfel uscate și mărunțite au o umiditate de 9%, determinată după metoda F. R. IX.

O cantitate exact cîntărită de cca 1,0 g s-a introdus într-un cartuș de hîrtie de filtru și s-a extras într-un aparat de extracție continuă (Soxhlet), cu cloroform, pentru îndepărtarea clorofilei și altor substanțe lipofile. Extracția s-a efectuat pînă ce solventul trece incolor. Cartușul s-a uscat și s-a supus unei noi extracții în același aparat cu alcool metilic pînă ce lichidul trece incolor și nu mai prezintă reacție cianidolului pozitivă (1). Soluția metanolică s-a adus la un volum de 100 ml prin concentrare sub presiune redusă la temperatură sub 50°C. Această soluție a servit pentru analiza calitativă și cantitativă a flavonoidelor (1, 10, 19, 20).

Analiza calitativă s-a efectuat atît prin cromatografie pe hîrtie cît și pe strat subțire de celuloză. Pe hîrtie Wathman 4 de 20 × 30 cm s-au aplicat spoturi liniare de 4 cm lățime din soluția de analizat și din soluția etalon de hyperozid (C. Roth), soluție 0,005% în alcool etilic.

Developarea s-a efectuat pe o distanță de 20—25 cm, timp de migrare 12 ore folosind ca fază mobilă amestecul Partridge, n-butanol-acid acetic-apă (4 : 1 : 5) și 7 ore la folosirea acidului acetic 15%. După uscare, cromatograma s-a analizat sub lumina U.V., în vapori de amoniac și după revelare cu o soluție alcoolică de $AlCl_3$.

Pentru cromatografie bidimensională (19, 20) s-a utilizat o cromatoplacă de 20 × 20 cm pe care s-a întins un strat de 0,25 mm celuloză microcristalină (Avicel-Merck), s-a aplicat într-un punct situat la 3 cm de la ambele laturi 10 µ din soluția extractivă.

Pe o altă placă se aplică în aceleași condiții 10 µl din soluția etalon. Ca fază mobilă am utilizat în direcția I amestecul alcool butilic terțiar-acid acetic-apă (3:1:1) și în direcția II acid acetic 15%. Identificarea s-a efectuat în aceleași condiții ca la cromatografia pe hîrtie.

Pentru analiza agliconilor flavonici s-au utilizat 10 ml din soluția extractivă care a fost supusă hidrolizei cu 10 ml HCl 2N, timp de 2 ore, pe baia de apă în fierbere într-un balon prevăzut cu refrigerent ascendent. După răcire, soluția s-a extras de 3 ori cu cîte 20 ml acetat de etil în pîlnie de separare. Soluțiile eterice reunite se spală cu apă pentru a îndepărta urmele de acid, apoi se evaporă la sec. Reziduul se reia cu 2—3 ml alcool metilic.

Pentru identificarea agliconilor flavonici am utilizat cromatografia pe strat subțire de celuloză, tehnica ascendentă, folosind ca fază mobilă amestecul Forestal, acid acetic-acid clorhidric-apă (30:3:10). Revelarea am efectuat-o cu soluție de $AlCl_3$ 2,5% în alcool. Ca substanță de referință am utilizat soluții metanolice 0,01% de miricetol, quercetol și kempferol.

Determinarea cantitativă s-a efectuat după o tehnică spectrofotometrică (17) după separarea fracțiunilor prin cromatografie pe hîrtie. În acest scop o cantitate precisă din soluție s-a aplicat pe hîrtia Wathman 4 în spoturi de 4 cm lățime. După developare în acid acetic 15%, uscarea și delimitarea zonelor corespunzătoare fracțiunilor flavonice, acestea au fost decupate, mărunțite și extrase la cald de 3 ori cu 20, 10, 10 ml alcool metilic. Soluțiile metanolice reunite s-au evaporat la sec, iar reziduul s-a reluat cu 15 ml tampon amoniacal, 2 ml soluție alcoolică de $AlCl_3$, 10% și s-a completat cu alcool, de 60° la 25 ml. Ca martor am utilizat soluția din 15 ml tampon amoniacal, 2 ml sol. $AlCl_3$ 10% și completată cu alcool de 60° la 25 ml. S-a citit extincția în cuve de 1 cm, la 430 nm la un spectrocolorimetru Specol (Zeiss) față de martor. Calcularea conținutului de flavone s-a efectuat cu ajutorul unei curbe etalon trasată cu hiperozid. Din soluție 0,005% de hiperozid în alcool s-au introdus în 6 baloane cotate de 25 ml 1, 2, 3, 4, 5 și 6 ml, s-au adăugat apoi în fiecare 15 ml tampon amoniacal, 2 ml soluție $AlCl_3$ 10%, s-au completat cu alcool de 60° la semn și s-au citit extincțiile la 430 nm în cuve de 1 cm. Cu ajutorul extincțiilor citite s-a constituit curba de etalonare.

Rezultatele asupra determinării cantitative a flavonozidelor din frunze recoltate în 2 ani diferiți sînt redate în tabelul I.

Tabelul I

Flavonozide din frunzele de mesteacăn determinate în 1982 și 1983

Frunze de *Betula verrucoasă*	Conținut în flavonozide totale în produsul uscat %
1982. VIII (an secetos)	1,945 g
1983. VIII (an ploios)	1,390 g

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Din analiza cromatogramei ascendente pe hîrtie (fig. 1.1) se pot observa trei zone cu fluorescență galbenă, care corespund glicozidelor flavonice (Rf, 0,14, 0,32, 0,56) și două spoturi cu fluorescență albastră corespunzătoare derivaților fenil-propanici de tipul acidului cafeic (Rf. 0,72 și 0,89). Spotul cu valoarea Rf=0,56 corespunde hiperozidului care are aceeași fluorescență și valoare Rf.

În cazul cromatografiei sol. metanolice, pe hîrtie Wathman 4, tehnica unidimensională, utilizînd ca developant acid acetic 15%, toate glicozidele flavonice migrează într-un singur spot (fig. 1.2) ceea ce permite separarea și dozarea totalului flavonoidic.

Din analiza cromatogramei pe strat subțire de celuloză, tehnica bidimensională (fig. 2), se constată că în frunzele de mesteacăn există 12 fracțiuni flavonoidice dintre care pata principală corespunde hiperozidei (H), 7 glicozide flavonice prezintă după revelare cu $AlCl_3$ fluorescență galbenă, altele patru se găsesc numai în urme (fluorescență galben pal) și un aglicon liber (fluorescență galben-verzui). Mai semnalăm prezența a 6 derivații fenilpropanice de tipul acidului cafeic. În urma hidrolizei acide rezultă 3 agliconi flavonici (fig. 1.3) care corespund miricetolului, quercetolului (spotul principal) și kemferolului cu fluorescență galbenă

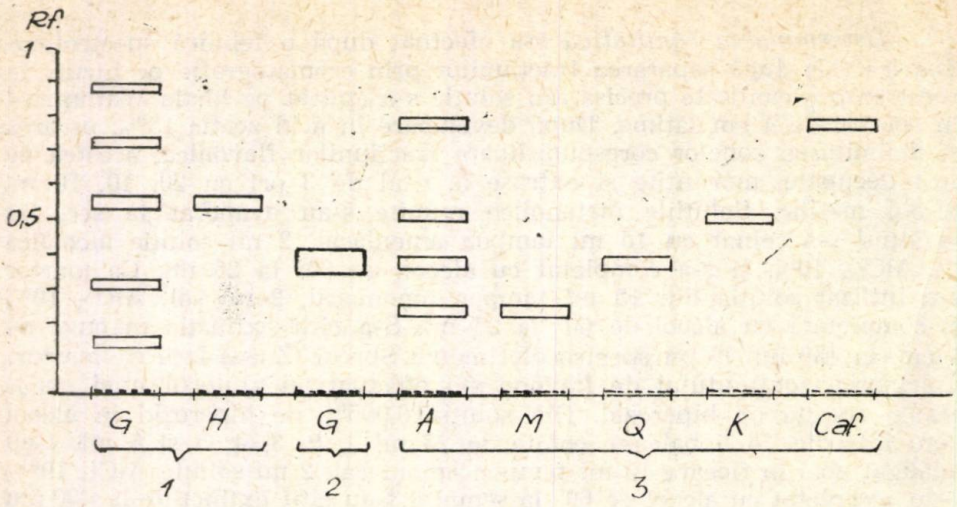


Fig. 1.1. — Cromatografie pe hîrtie Wathman 4, developare în amestecul Partridge = n butanol-acid acetic-apă (4:1:5).

G — glicozide ; H — hiperozid,

Fig. 1.2. — Cromatografiie pe hîrtie Wathman 4, developare în acid acetic 15%

Fig. 1.3. — Cromatograma agliconilor rezultați prin hidroliză acidă :

A — agliconi Betula verrucosa ; Q — querceto ; K — Kempfero ; M — miriceto ; caf. acid cafeic.

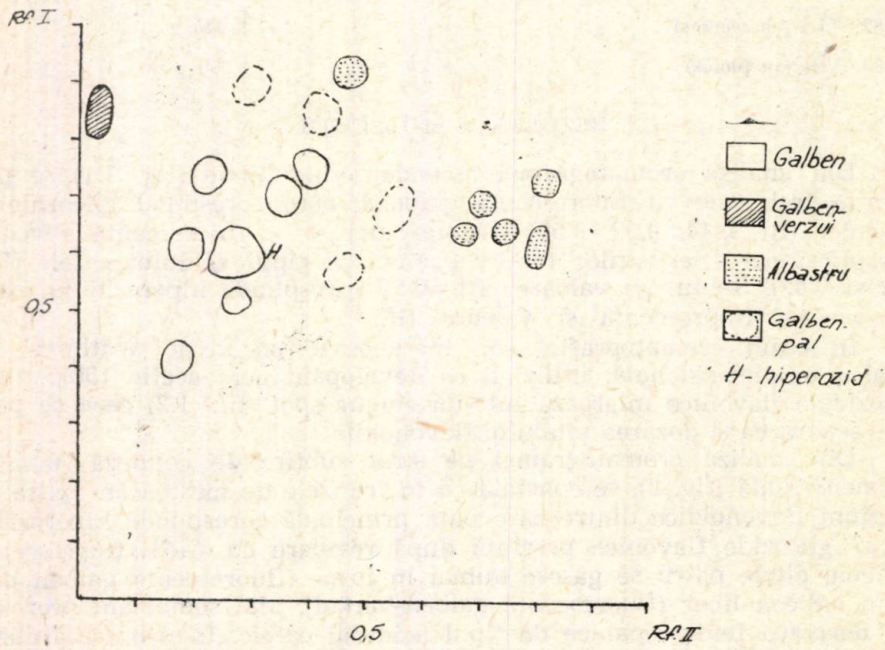


Fig. 2. — Cromatografie în strat subțire, tehnica bidimensională

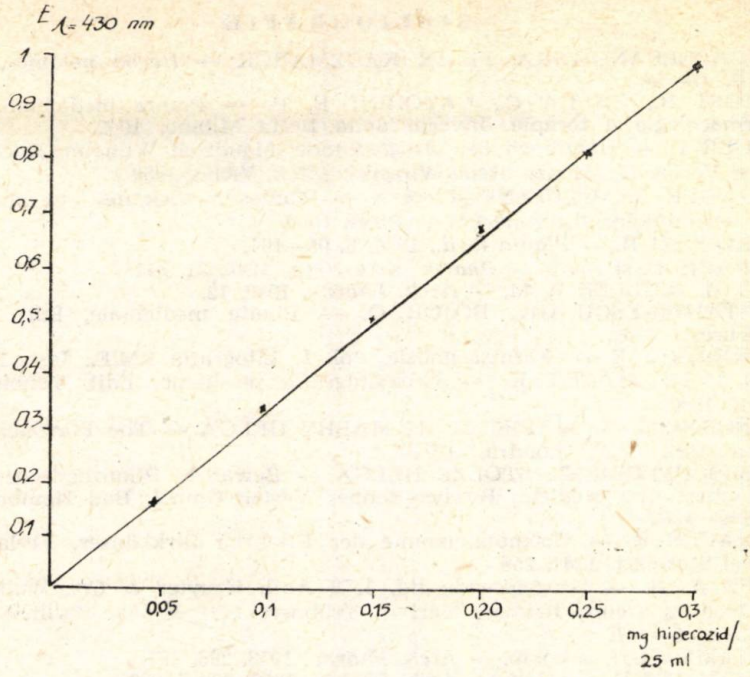


Fig. 3. — Curba de etalonare în hiperozid.

verzuie caracteristică şi un spot cu fluorescenţă albastră, corespunzător derivaţilor fenilpropanici (acid cafeic).

Urmărind rezultatele determinărilor cantitative (tabelul I) prin metoda prezentată, se constată că frunzele de mesteacăn recoltate în luna august şi lipsite de umiditate au un conţinut de 1,39—1,94% glicozide flavonice totale, separate cromatografic şi exprimate în hiperozid, glicozida cea mai importantă din *Betula verrucosa*.

În anul secetos 1983 în regiunea din care s-au recoltat frunzele, conţinutul în derivaţi flavonici este mult mai crescut (1,94%) faţă de anul 1982, an ploios şi rece, în care conţinutul frunzelor în derivaţi flavonici este de 1,39%.

CONCLUZII

— S-au studiat flavonozidele din frunzele de mesteacăn de proveniență românească din punct de vedere calitativ şi cantitativ.

— Prin cromatografie pe hîrtie s-au pus în evidenţă 3 fracţiuni flavonoidice, iar prin cromatografie pe strat subţire de celuloză, tehnica bidimensională, 12 fracţiuni flavonoidice, din care 7 glicozide flavonice sînt în cantităţi distincte, 4 glicozide flavonice se află în urme şi un aglicon liber.

— Agliconii flavonici identificaţi cromatografic sînt : quercetol, miricetol şi kempferol.

În urma determinării cantitative am stabilit că frunzele de mesteacăn recoltate în luna august au un conţinut în glicozide flavonice între 1,39—1,94% exprimate în hyperozid.

BIBLIOGRAFIE

1. ALICJA ELBANOWSKA, FELIX KACZMARCK — *Herba polonica*, 1965, *11*, 1—2, 47—56.
2. BENIGNI R., CAPRA C., CATORINI E. P. — Piante medicinali, chimica, farmacologie a terapia. Inverni della Beffa Milano, 1962.
3. BERGER F. — Handbuch der Drogenkunde, Maudrich Wilhelm, Buchhandlung und Verlag für Medizinische Wissenschaften, Viena, 1950.
4. BEZANGER BEAUQUESNE şi colab. — Plantes medicinales des regions temperees, Maloine (Librairie) S.A., Paris, 1980.
5. BORKOWSKI B. — *Planta med.*, 1960, 8, 95—104.
6. GASPARIS P. şi colab. — *Pharm. Acta Helv.*, 1946, 21, 341.
7. CRIST B., MÜLLER K. M. — *Arch. Pharm.*, 1960, 12.
8. CONSTANTINESCU GR., BOJOR O. — Plante medicinale, Edit. Medicală, Bucureşti, 1969.
9. GRIGORESCU E. — Farmacognozie, vol. I, Litografia I.M.F., Iaşi, 1974.
10. HAIS I. M., MACEK K. — Cromatografia pe hîrtie, Edit. Tehnică, Bucureşti, 1960.
11. HARBORNE J. B., MABRY T. H., MABRY HELGA — The Flavonoids, Chapman Hall Ltd., Londra, 1975.
12. HARNISCHFEGER G., STOLZE HELGA — Bewahrte Pflanzendrogen in Wissenschaft und Medizin, Bircher-Benner Verlag GmbH, Bad Homburg, V. D. Höhe, 1983.
13. HEGNAUER R. — Chemotaxonomie der Pflanzen Birkhäuser, Verlag GmbH, Basel-Stuttgart, 1964, 256.
14. HOPPE A. H. — Drogenkunde Bd. 1, 8 Aufl. Gruyter & Co., Walter De, J. Guttentag, Georg Reimer, Karl J. Trübner, Veit & Co., Berlin-New York, 1975, 165—167.
15. HÖRHAMMER H. şi colab. — *Arch. Pharm.*, 1953, 286, 481.
16. HÖRHAMMER H. şi colab. — *Arch. Pharm.*, 1957, 290 7, 338.
17. KAKAC B., VEJDELEK Z. J. — Handbuch der Colorimetrie, Jena, 1962.
18. MADAUS G. — Lerbuch der biologischen Heilmittel Thieme, Veb Georg, Leipzig, 1938.
19. MARKHAM K. R. — Techniques of flavonoid identification, Academic Press Inc. Ltd., Londra-New York, 1982.
20. MABRY T. H., MARKHAM K. A., THOMAS H. B. — The systematic identification of flavonoids. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1970.
21. MATUSON H. L. şi colab. — *Restitenîi resurs*, 1965 *1*, 3, 377.
22. TISSUT M., RAVANEL P. — *Phytochemestry* 1980, 19, 2 077—2 081.
23. RACZ G., FÜZI J. — *Acta pharm. hung.*, 1959, *29*, 64—70.

Articol intrat în redacţie la 22.IX.1984

Indicele de clasificare : 615.32:547.814.5

SUMMARY

Laurenţia Ilea, M. Tămaş — STUDY OF FLAVONOIDS IN BETULA VERRUCOSA

Flavones from Betula leaves were determined qualitatively and quantitatively.

Cellulose thin layer chromatography, the bidimensional technique revealed 12 flavonoid fractions, the main spot indicating the principal hyperoxide of birch tree leaves.

Quantitative determination by spectrophotometry after chromatographic separation on Wathman paper 4, developed in acetic acid 15%, showed a flavonozide content of 1.39 to 1.94% in the leaves.

Separarea şi detecţia unor tiobenzamide prin cromatografie în strat subţire

C. Sârbu, C. Măruţoiu

Facultatea de Mecanică, Institutul Politehnic Cluj-Napoca
şi Institutul de chimie, Cluj-Napoca

REZUMAT — *Se prezintă o metodă de separare şi detecţie pentru unele tiobenzamide sintetizate cu scopul de a fi testate ca citostatice. Utilizarea unei soluţii apoase de pulverizare pe bază de acetat de uranil permite detecţia vizuală a unor cantităţi de 0,01 μg/spot, comparativ cu numai 0,1 μg/spot pe plăci de silicagel F_{254} (Merck).*

Agenţi citostatici
Cromatografie în straturi subţiri

Deşi fluorescenţa sărurilor de uranil este cunoscută de foarte mult timp, fiind printre primii compuşi fluorescenţi studiaţi, folosirea acestora în cromatografia de strat subţire pentru detecţia şi determinarea substanţelor care absorb în ultraviolet este redusă. Se cunosc în literatura de specialitate puţine indicaţii privind utilizarea sărurilor de uranil în cormatografia în strat subţire, cu toate că acestea manifestă fluorescenţă verde puternică atît la 254, cît şi la 366 nm.

Astfel, Paris (1) semnalează utilizarea sărurilor de uranil pentru detecţia flavonelor glicozidice, iar Borysewicz (2) menţionează eficienţa acestora pentru vizualizarea unor aminopirine în ultraviolet. Scherz (3) face un studiu mai sistematic asupra posibilităţilor de utilizare a sărurilor de uranil, arătînd că o serie de compuşi din diferite clase pot fi vizualizaţi, dar că metoda se pretează cel mai bine la compuşii cu multe grupări OH sau sisteme aromatice care prezintă o puternică diminuare a fluorescenţei. Metoda de detecţie cu ajutorul sărurilor de uranil a fost de curînd reluată de către Tiwari şi colab. (4), care au reuşit să vizualizeze o serie de flavone şi chinone cu grupări OH adiacente la gruparea carbonil. În toate cazurile s-au folosit soluţii aproase 1% acetat sau azotat de uranil.

Folosirea sărurilor de uranil în cromatografia în strat subţire lărgeşte posibilităţile de detecţie în ultraviolet prin aceea că permite vizualizarea atît a compuşilor care absorb la 254 sau 366 nm prin fenomenul de „diminuare" a fluorescenţei stratului subţire, cît şi a compuşilor care nu absorb în ultraviolet la aceste lungimi de undă, dar pot interacţiona cu ionul uranil, provocînd „stingerea" propriu-zisă a fluorescenţei aces-

tuia (5). Avînd în vedere aceste rezultate, precum și cele prezentate în lucrarea de față, considerăm că devine superfluă condiția impusă luminoforilor utilizați în cormatografia în strat subțire de a fi inerți față de compușii separați. Aceasta trebuie aplicată diferențiat, deoarece tocmai posibilitățile de interacțiune pot înlesni detecția unor anumiți compuși în ultraviolet, în limite de detecție, uneori mult mai scăzute.

În lucrarea de față se prezintă utilitatea sărurilor de uranil în detecția foarte sensibilă a unor tiobenzamide sintetizate cu scopul de a fi testate ca citostatice. Metoda bazată pe utilizarea sărurilor de uranil a permis detecția vizuală a acestor compuși în cantități de 0,01 μg/spot, comparativ cu numai 0,1 μg/spot pe plăcile gata preparate de silicagel F_{254} (Merck).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Faza staționară. S-au folosit plăci gata preparate cu silicagel și celuloză F_{254} (Merck) și plăci gata preparate de silicagel R de grosime 0,5 mm, pe suport de sticlă de dimensiuni 20 × 20 cm, liantul fiind de natură organică pe bază de agar-agar : amidon (Institutul de Chimie Cluj-Napoca).

Faza mobilă. Întrucît nu se cunosc lucrări privind separarea și detecția tiobenzamidelor prin cromatografia în strat subțire, au fost testate o serie de amestecuri de solvenți, atît bazici, cît și acizi, în general de polaritate slabă. Cele mai bune rezultate s-au obținut cu un amestec pe bază de eter de petrol : eter etilic : acid acetic (50 : 10 : 3,v/v/v). Developarea s-a efectuat prin tehnica ascendentă într-o cameră N saturată timp de 15 min. Toți solvenții utilizați au fost obținuți de la Întreprinderea „Reactivul" din București, fără o distilare prealabilă.

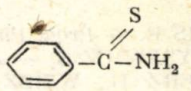
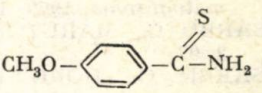
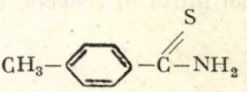
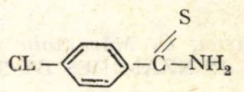
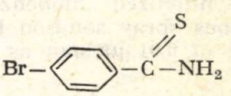
Soluțiile standard s-au pregătit prin cîntărirea a 0,0500 g din fiecare compus (tabelul I) și aducerea la balon cotat de 100 ml cu acetonă. Soluțile astfel preparate sau diluate s-au pipetat pe plăci cu ajutorul unor micropipete de tip Brand. După developare pe o distanță de 10 cm, timp de 30 min., plăcile se usucă într-un curent de aer, apoi în etuvă la 100—120°C pentru 30 min. (numai plăcile ce urmează a fi pulverizate cu soluția de uranil), după care se pulverizează cu soluția apoasă 1% de acetat de uranil. După pulverizare se examinează la lumina ultravioletă împreună cu plăcile de silicagel și celuloză F_{254}, atît la 254, cît și la 366 nm, folosind o lampă de tip Camag. Rezultatele obținute privind separarea sînt redate în tabelul II.

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Deoarece valorile hxR_f obținute pe plăcile cu silicagel R diferă nesemnificativ de cele obținute pe plăcile cu silicagel F_{254}, în tabelul II sînt redate numai valorile hxR_f obținute pe silicagel R și celuloză F_{254} (Merck). Limita de detecție vizuală a fost de 0,1 μg/spot pe plăcile de silicagel și celuloză F_{254} la 254 nm și de 0,01 μg/spot pe plăcile cu silicagel R după pulverizare cu soluție de acetat de uranil atît la 254, cît și la 366 nm. S-a încercat și vizualizarea cu ajutorul unor derivați acridinici puternic fluorescenți în ultraviolet (6), dar și în acest caz limita de detecție vizuală a fost tot 0,1 μg/spot. Deși, așa cum se vede din tabelul II, pe celuloză se obține o separare mai bună, limita de detecție rămîne inferioară silicagelului întrucît sărurile de uranil nu se pot utiliza pe celuloză, fiind incompatibile cu aceasta din urmă (5).

Tabelul I

Tiobenzamidele studiate

Nr. crt.	Denumirea chimică	Formula chimică
1	Tiobenzamida	
2	p—matoxi—tiobenzamida	
3	p—metil—tiobenzamidă	
4	p—clor—tiobenzamida	
5	p—brom—tiobenzamida	

Tabelul II

Valorile h × R_f ale tiobenzamidelor obținute pe silicagel R și celuloză F_{254} (Merck) cu faza mobilă : eter de petrol : eter etilic : acid acetic (50 :10 :3, v/v/v)

Nr. crt.	Denumirea compusului	h × R_f^x	
		Silicagel R	Celuloză F_{254} (Merck)
1	Tiobenzamida	45	42
2	*p*-metoxi-tiobenzamida	32	11
3	*p*-metil-tiobenzamidă	56	35
4	*p*-clor-tiobenzamida	51	24
5	*p*-brom-tiobenzamida	48	38

$h \times R_f = 100 \times R_f$

S-a constatat, de asemenea, că acești compuși sînt stabili în timp ; nici după un an nu s-au pus în evidență produși de descompunere. Soluțiile în acetonă sînt, de asemenea, stabile, cu excepția p-metoxi-tiobenzamidei, la care după cîteva zile s-a pus în evidență un spot fluorescent la 366 nm la un $hxR_f = 39$, rezultat, probabil, în urma hidrolizei grupării metoxi.

În concluzie, și în cazul tiobenzomidelor de acest tip separate pe silicagel, metoda cea mai sensibilă de detecție în ultraviolet se obține utilizînd soluții de pulverizare pe bază de săruri de uranil, mai mult,

tiobenzamidele nefiind solubile în apă, prin pulverizare, nu se modifică forma foarte compactă a spoturilor, aceasta permiţînd dezvoltarea unor metode cantitative *in situ*.

BIBLIOGRAFIE

1. PARIS R. — *Prod. Pharm.*, 1960, 15, 347.
2. BORYSEWICZ S. — *Acta polon. pharm.*, 1966, 23, 187.
3. SCHERZ H., WEISZ G. — *Mikrochim. Acta*, 1967, 2, 307.
4. TIWARI K. P., MINOCHA P. K., RATHORE Y. K. S., MASOOD M. — *Chromatographia*, 1979, 12, 305.
5. SÂRBU C., MĂRUŢOIU C., LITEANU C. — *Farmacia (Buc.)*, 1984, XXXII, 2, 97.
6. SÂRBU C., HORN M., MĂRUŢOIU C. — *J. Cromat.*, 1983, 281, 345.

Articol intrat în redacţie la 25.II 1984.

Indicele de clasificare : 615.771.7—074.534

SUMMARY

C. Sîrbu, C. Mărunţoiu — SEPARATION AND DETECTION OF SOME THIOBENZAMIDES BY THIN LAYER CHROMATOGRAPHY

The description is given of a method for the separation and detection of some synthetized thiobenzamides to be tested as cytostatics. The utilization of an aqeous spray solution based on uranyl acetate permits visual detection of an amount of 0.01 μg/spot as compared to only 0.1 μg/spot on silicagel F_{254} (Merck).

РЕЗЮМЕ

К. Сырбу, К. Маруцою — ВЫДЕЛЕНИЕ И ОБНАРУЖИВАНИЕ НЕКОТОРЫХ ТИОБЕНЗАМИДАХ ХРОМАТОГРАФИЕЙ В ТОНКОМ СЛОЙ

Представлен способ выделения и обнаруживания для некоторых тиобензамидах, синтетизированные для их определения в качестве цитостатиков. Применение водного раствора распыления на основе ацетата уранила позволяет визуальное обнаруживание количеств 0,01 μг/спот, сравнительно с только 0,1 μг/спот на плиток силикагеля F_{254} (Мерк).

Determinarea conținutului de alcaloizi totali, respectiv de hiosciamină din *Scopoliae luridae radix* și din extracte de *Scopolia**

A. Gyeresi, Klaudia Szantho, L. Fülöp

Disciplina de Chimie Farmaceutică, Facultatea de Farmacie, Tg. Mureș

REZUMAT

În cursul cercetărilor îndreptate spre valorificarea terapeutică a plantei Scopolia lurida *sin.* Anisodus luridus *(fam.* Solanaceae*) s-au studiat metodele aplicabile pentru dozarea alcaloizilor totali din rădăcini, respectiv din preparate extractive.*

Pentru acest scop a fost experimentată o metodă semimicro-volumetrică prin titrarea în sistem bifazic. Se titrează cu dioctilsulfosuccinatul de sodiu (DOSS-Na), folosind soluții de 0,005 respectiv 0,01 molare, în sistem bifazic : cloroform — soluție tampon cu pH = 2,2 (2 : 1), în prezența indicatorului amestec : galben de dimetil — verde de malachit, soluții cloroformice 0,1% (2 : 1).

Metoda este reproductibilă, putînd fi aplicată cu rezultate bune în cazul rădăcinii de Scopolia lurida, *ca și în cazul extractelor (tinctură, extract moale).*

Plante medicinale
Scopolamenum

Datele din literatura de specialitate (10), respectiv cercetările noastre începute încă în 1979 (3, 4), dovedesc complexitatea deosebită a conținutului de principii active existente în rădăcinile de *Scopolia lurida sin. Anisodus luridus* (fam. *Solanaceae*).

Cercetările noastre îndreptate spre valorificarea superioară a acestei materii prime foarte valoroasă au necesitat elaborarea unei metode semimicro adecvate, pentru evaluarea conținutului de alcaloizi totali al rădăcinilor de *Scopolia lurida* și al preparatelor extractive.

Procedeele clasice — printre care și metoda prevăzută de Farmacopeea Română, ediția a IX-a (9) la monografia „*Belladonnae radix*“ — se pot aplica în acest caz cu multe dificultăți, avînd în vedere atît conținutul ridicat de baze volatile, respectiv de scopoletină al rădăcinii de *Scopolia lurida*.

Pornind de la faptul că există o serie de date în literatura de specialitate (1, 2, 5—8) în legătură cu formarea de complecși a bazelor

---

* Lucrarea a fost comunicată la Sesiunea științifică a cadrelor didactice de la I.M.F. Tg. Mureș, decembrie 1984

organice, respectiv alcaloizi cu agenţi tensioactivi anionici (de ex, dioctisulfosuccinat de sodiu), am exprimat o metodă semimicro-volumetrică prin titrare în sistem bifazic. Ne-am bazat în acest sens pe rezultatele lui Pellerin şi colab. (6—8), respectiv Matolcsy (5), privitoare la dozarea alcaloizilor, printre care şi dozarea atropinei.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Metoda experimentată se bazează pe formarea unui complex al atropinei şi al altor componenţi bazici cu dioctilsulfosuccinatil de sodiu (DOSS-Na), insolubil în faza apoasă şi solubil în fază organică (cloroform).

MATERIAL ŞI METODĂ

— soluţie titrată de DOSS-Na 0,005 M* (2,40 g DOSS-Na/1000 ml)
— soluţie titrată de DOSS-Na 0,01 M (4,80 g DOSS-Na/1000 ml)
— soluţie tampon cu pH = 2,2 (20 ml $Na_2HPO_4 \cdot 2\ H_2O$ 0,2 M + 980 ml soluţie acid citric 0,1 M)
— indicator : amestec de galben de dimetil (2p) şi verde de malachit (lp), soluţii cloroformice 0,1%
— cloroform p.a.

Pentru a stabili precizia metodei, la început am efectuat o serie de determinări în cazul sulfatului de atropină, folosind o soluţie 0,2%, în alcool diluat. S-au luat în lucru cantităţi în jur de 5 g soluţie, alcoolul fiind eliminat prin încălzire pe baia de apă, concentrînd pînă la un volum de cca 2 ml.

În paralel se prepară amestecul : 20 ml cloroform + 10 ml sol. tampon (pH = 2,2) + 5 picături indicator. Acest amestec — titrat în prealabil pînă la coloraţie verde cu DOSS-Na 0,05 M se aduce peste soluţia de atropină. Se titrează —folosind o microbiuretă — pînă la trecerea colorației fazei cloroformice în roşu-violet, prin cenuşiu.

Analizînd rezultatele cuprinse în tabelul I, se poate constata o bună reproductibilitate a rezultatelor. După experienţa noastră precizia metodei este optimă la determinarea unor cantităţi de 8—9 g.

Tabelul I

Determinarea sulfatului de atropină cu DOSS—Na 0,005 M

Nr. probei	Cantitatea cîntărită mg	Cantitatea regăsită		Abatere de la medie mg	Calculul statistic
		mg	%		
1	8,521	8,334	97,80	0,04	
2	8,506	8,335	97,97	0,13	
3	8,581	8,399	97,87	0,03	$X = 97{,}84\ \%$
4	8,716	8,465	97,12	0,72	$k = 9$
5	8,884	8,725	98,21	0,37	$\alpha = 95$
6	8,620	8,356	96,94	0,90	$t = 2{,}26$
7	8,695	8,534	98,15	0,31	$S_x = 0{,}16$
8	8,740	8,592	98,31	0,47	$A = 97{,}84 \pm 0{,}08$
9	8,850	8,637	97,60	0,24	
10	8,528	8,394	98,44	0,60	

* Factorul se stabileşte cu clorhidrat de papaverină (0,1870 g în 1000 ml), titrînd 10 ml soluţie după tehnica descrisă în cazul sulfatului de atropină (1 ml DOSS-Na 0,005 M...0,0018792 g papaverină HCl).

1. *Dozarea conținutului de alcaloizi totali din rădăcinile de Scopolia lurida*

Pentru extracția alcaloizilor 1,000 g rădăcină pulverizată (sita nr. V) se macerează timp de 3 ore cu un amestec de : 2 ml amoniac conc. + 2 ml etanol + 4 ml eter. Urmează extracția cu amestecul eter-cloroform (3 : 1), de trei ori cîte 15 ml, decantînd de fiecare dată Soluțiile extractive se filtrează printr-un filtru umectat cu aceiași solvenți. Balonul și pulberea se spală cu 5 ml amestec de solventi (din această soluție se verifică dacă extracția a fost totală, spotulînd pe strat de silicagel și detectînd cu reactivul Dragendorff).

Soluțiile extractive filtrate se evaporă pe baia de apă fierbere. Reziduul se încălzește încă 15 minute. După răcire, reziduul se dizolvă în 3 ml cloroform, apoi se evaporă, urmînd o nouă încălzire timp de 15 minute — pentru eliminarea bazelor volatile.

În continuare, reziduul se dizolvă în amestecul bifazic, efectuînd mai departe tehnica descrisă la dozarea atropinei.

2. *Dozarea conținutului de alcaloizi totali ai extractelor obținute din rădăcinile de Scopolia lurida*

În cazul soluțiilor extractive alcoolice : Tinctura *Scopoliae* (tinctură „primară"), Tinctura *Scopoliae purificată* (tinctura primară purificată prin cromatografie pe coloană), Tinctura *Scopoliae purificata diluta.* se iau în lucru cantitățile trecute în tabelul II. În fiecare caz, la început alcoolul se elimină prin încălzire pe baia de apă, concentrînd la a 1/5-a parte a volumului inițial.

Extractul moale de *Scopolia (extractum spissum)* a fost obținut prin concentrarea în raport de 1 : 100 a tincturii purificate de *Scopolia lurida.* În acest caz — ca și la rădăcină se face o extracție repetată, de 4 ori.

Rezultatele obținute în cazul preparatelor extractive de *Scopolia lurida* sînt trecute în tabelul II.

Tabelul II

Conținutul de alcaloizi totali ai rădăcinii de *Scopolia lurida* și al preparatelor extractive determinat cu DOSS—Na 0,01 M

Nr. crt.	Denumirea	Cantitatea cîntărită g	Conținutul în alcaloizi totali exprimați în hiosciamină %
1	*Scopoliae radix*	1,0000	2,70 —2,97%
2	*Tinctura Scopoliae* („primară")	6,0000	0,41—9,45%
3	Tinctura *Scopoliae purificată**	6,0000	0,112—0,117%
4	Tinctura *Scopoliae diluta*	25,0000	0,027—0,033%
5	*Extractum Scopoliae*	0,1000	5,01 —5,21%

* determinare cu DOSS—Na 0,005 M

CONCLUZII

S-a experimentat o metodă semimicro-volumetrică pentru determinarea alcaloizilor totali tropanici în cazul rădăcinilor de *Scopolia lurida* și în cazul extractelor obținute din această materie primă vegetală (tinctură, extract moale).

Se titrează de dioctilsulfosuccinatul de sodiu (DOSS-Na), folosind soluții de 0,005 resp., 0,01 molare în sistem bifazic : cloroform — soluție tampon cu pH = 2,2 (2 : 1), în prezența indicatorului amestec : galben de dimetil — verde de malachit, soluții cloroformice 0,1% (2 : 1).

S-a constatat, că metoda experimentată se poate aplica cu rezultate bune atît în cazul materiei prime vegetale, cît și al preparatelor extractive.

BIBLIOGRAFIE

1. ALBERT F. M., AFTALION H., SIMIONOVICI R. — *Rev. Chim.*, 1968, *19*, 5, 283—286.
2. BLAZSEK-BODO AGNES, JOZSA JUDIT, KISS ILONA — *Rev. Med. (Tg. Mureș)*, 1980, *26*, 1, 69—74.
3. GYERESI A., SZANTHO KLAUDIA, FÜLÖP L., ROCSIN M. S. — Cercetări în vederea valorificării speciei *Scopolia lurida sin. Anisodus luridus* (fam. *Solanaceae)* ca sursă de atropină. Rezumatele lucrărilor la cel de al VIII-lea Congres Național de Farmacie, București, 1984, p. 49.
4. GYERESI A., FÜLÖP L., ROCSIN M. A., SZANTHO KLAUDIA — Studiu privind transpunerea tehnicii cromatografiei în strat subțire pe coloană de adsorbție, pentru izolarea alcaloizilor tropanici din extracte vegetale. Rezumatele lucrărilor la Sesiunea anuală de valorificare a cercetării științifice a Centrului de Cercetări Medicale, Tg. Mureș 1981, p. 193.
5. MATOLCSY I. — *Acta pharm. hung.*, 1968, *38*, 1, 23—27.
6. PELLERIN F., GAUTHIER J. A., DEMAY D. — *Annal. pharm. franç.* 1966, *24*, 11, 675—680.
7. PELLERIN F., DEMAY D., MANCHERON D. — Ibidem, 1967, *25*, 9/10, 613—619.
8. PELLERIN F., MANCHERON D., DEMAY D. — Ibidem, 1972, *30*, 6, 429—432.
9. * * * — Farmacopeea Română, ed. a IX-a, Ed. Medicală, București, 1976.
10. * * * — Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, vol. VI, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1979.

Articol intrat în redacție la 14.VI.1985.

Indicele de clasificare : 615.784.4

SUMMARY

A. Gyeresi, Klaudia Szantho, L. Fülöp — DETERMINATION OF THE CONTENT IN TOTAL ALKALOIDS, OF HYOSCYAMINE RESPECTIVELY IN SCOPOLIAE LURIDAE RADIX AND SCOPOLIA EXTRACTS

In investigations regarding the therapeutical value of *Scopolia lurida*, syn. *Anisodus luridus* (*Solanaceae* family) a study was carried out on the methods applicable for determination of total alkaloids in the roots and in the extracts.

To this end a semimicro-volumetric method was tested by titration in a biphasic system. The titer was determined with sodium dioctylsulfosuccinate (DOSS-Na), using 0.005 and 0.01 molar solutions in biphasic system : chloroform — buffer solution pH 2.2 (2 : 1) in the presence of a mixed indicator : dimethyl yellow — malachite green, 0.1% chloroform solution (2:1).

The method is reproductible and can be applied with good results both in the case of the *Scopolia* roots and of the extracts (tincture, soft extract).

Studiul metabolizării amitriptilinei la cobai. Implicaţii morfopatologice

Mirela Făgărăşan, E. Făgărăşan, I. Quai, T. Toma, Maria Ionescu

Institutul de Medicină Legală, Institutul de Medicină şi Farmacie, Cluj-Napoca, Spitalul de Urgenţă Bucureşti

REZUMAT *Considerînd că elucidarea unor aspecte legate de biotransformarea antidepresivelor triciclice este foarte importantă pentru aprecierea relaţiei doză-efect, a toxicităţii, am efectuat un studiu asupra metabolizării amitriptilinei în experiment cronic, cu doze administrate oral la cobai. Deoarece nu există publicată nici o cercetare referitoare la metabolizarea amitriptilinei la această specie, am studiat structura metaboliţilor formaţi. Amitriptilina şi metabolii săi au fost extraşi din organe şi urină, separaţi prin metode cromatografice şi structurile lor au fost elucidate prin spectrometrie de masă. Structura unor metaboliţi a fost confirmată prin comparare cu compuşi obişnuiţi prin sinteză. Morfopatologic s-au observat modificări în special în creier, ficat, plămîni, inimă şi rinichi.*

Amitriptylinum hydrochloricum
Farmacocinetică
Experiment

Deşi amitriptilina este utilizată ca medicament antidepresiv triciclic pe o perioadă lungă de timp, o serie de aspecte ale metabolizării ei au rămas încă neelucidate (8, 5). Prin demetilare şi hidroxilare, amitriptilina formează metaboliţi activi farmacologic care influenţează intensitatea răspunsului obţinut (1, 2, 3, 4, 6, 7). De asemenea în cazul acestui medicament există date contradictorii referitoare la relaţia doză-concentraţie plasmatică-efect. Avînd în vedere aceste aspecte, precum şi faptul că nu există publicată nici o cercetare referitoare la metabolizarea amitriptilinei la cobai, am studiat structura metaboliţilor formaţi, în experiment cronic cu doze administrate oral. De asemenea am căutat că stabilim corelaţii între prezenţa substanţei netransformate, a metaboliţilor ei în anumite organe şi modificările morfopatologice apărute.

MATERIAL ŞI METODĂ

Experimentul a fost efectuat pe 80 cobai a căror greutate medie a fost la începutul experimentului de 670 grame pentru masculi şi 500 grame pentru femele. Animalele au fost împărţite în 4 loturi, după sex şi greutate. Ele au fost lăsate să se aclimatizeze în condiţiile de

lucru timp de 14 zile și au fost hrănite cu o dietă standard de laborator. Administrarea amitriptilinei s-a făcut sub formă de clorhidrat în soluție apoasă, adăugată la hrana zilnică.

Tratamentul aplicat a fost următorul :

— lotul 1—2 : 25 mg/kg/zi, timp de 3 luni ;

— lotul 3—4 : martorii.

După ultima administrare animalele au fost sacrificate la 1 oră, 12 ore, 24 ore, 4 zile, 7 zile, 14 zile, 21 zile. S-au recoltat creierul, inima, ficatul, plămînul și rinichiul. Ele au fost examinate toxicologic și morfopatologic. Urina a fost colectată pe perioade de cîte 12 ore, după ultima doză, timp de 14 zile, în condiții de diureză forțată. Imediat după recoltare, probele destinate analizei toxicologice au fost depozitate la —10° și analizate în următoarele 4 zile. Amitriptilina și metaboliții săi au fost extrași din organe și urină, separați prin metode cromatografice, conform unor tehnici indicate anterior de autori. Structurile substanțelor separate au fost elucidate prin spectrometrie de masă. Structura unor metaboliți a fost confirmată prin comparare cu compuși obținuți prin sinteză. Prezența amitriptilinei și metaboliților ei în anumite organe la diverse perioade de timp, după ultima doză administrată, a fost corelată cu intensitatea modificărilor morfopatologice apărute în organele respective.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Metaboliții au fost identificați, după izolarea lor din ficat, rinichi, plămîni, inimă, creier și urină. Din extractele obținute din ficat, rinichi, plămîni, inimă și urină (după hidroliză enzimatică) au fost separate prin cromatografie în strat subțire (Absorbant : Silicagel GF_{254}) 6 substanțe diferite ,una din ele fiind amitriptilina netransformată. Localizarea substanțelor pe plăci s-a făcut folosind fluorescența lor în UV la 254 mu. Structura celor 5 metaboliți separați concomitent cu amitriptilina, a fost stabilită după eluarea substanțelor din silicagel, în felul următor : spectrele de masă ale compușilor necunoscuți (fig. 1), au prezentat picuri moleculare la m/e 263 (metabolitul I), m/e 293 (metabolitul II) 293 (III), 297 (IV) 249 (7).

În cazul metabolitului I, cu picul molecular m/e 263, avînd cu 14 unități de masă mai puțin decît amitriptilina, s-a presupus că ar fi vorba de nortriptilină. Alte fragmente ionice au fost observate la m/e 261 (M—2), 259 (M— 4), 220 (M—43), 219 (M—44), 217 (M—2—44), precum și un pic de bază la m/e 44, corespunzător fragmentului ($CH_2 = NHCH_3$). Existența acestor ioni în spectru a confirmat ipoteza conform căreia acest metabolit ar fi nortriptilina. Spectrul de masă al nortriptilinei obținută prin sinteză a fost identic cu cel al metabolitului I. În spectrul de masă al metabolitului II s-au observat picuri la valorile m/e 291 (M—2), 232 (M—61), 217, 61 [$HNO(CH_3)_2$]. Picul molecular s-a găsit la valoarea m/e 293. Picul m/e 232 a fost picul de bază. Prin reducere cu zinc și acid clorhidric substanța a fost transformată în amitriptilină. Prin compararea spectrului de masă al N-oxidului amitriptilinei obținut prin sinteză, cu cel al metabolitului II, s-a constatat că ele sînt identice. Astfel s-a ajuns la concluzia că metabolitul II este N-oxidul amitriptilinei.

Metabolitul III prezintă un ion molecular la m/e 293. Picul de bază a apărut la valoarea m/e 58, fiind corespunzător fragmentului

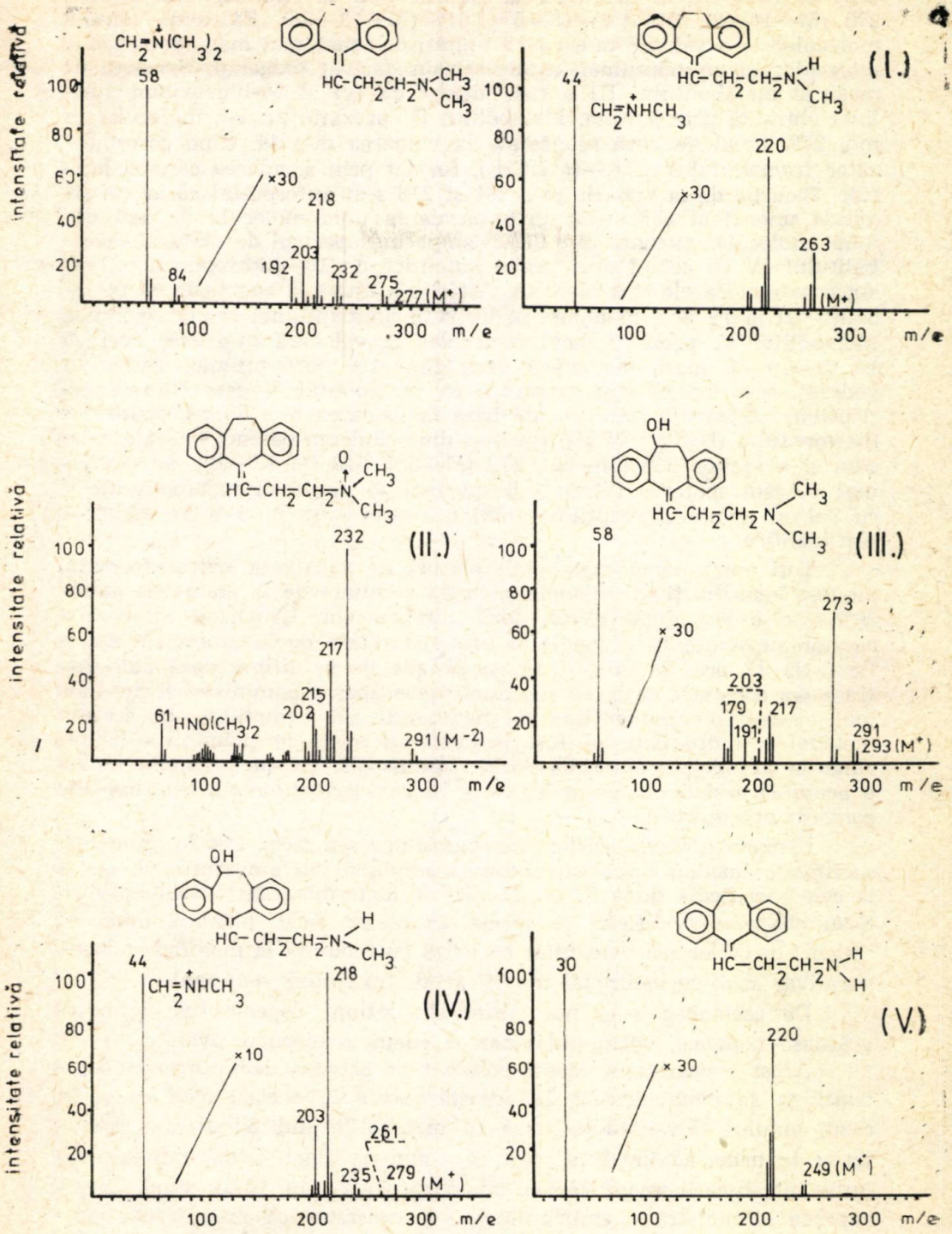


Fig. 1. Spectrele de masă ale amitriptilinei si metabolitilor săi.

$CH_2—N^+(CH_3)_2$. Alți ioni apar la valorile m/e 291 (M—2), 275 M—18), 273 (M—18—2), 218 (M—18—57), 217 (M—18—58). Existența ionului molecular la o valoare m/e cu 16 unități de masă mai mare decît ionul molecular al amitriptilinei, a sugerat un derivat oxigenat. Spectrul de masă al metabolitului III a fost identic cu cel al 10-hidroxiamitriptilinei obținută prin sinteză. Metabolitul IV prezintă un ion molecular la m/e 279. Picul de bază se găsește la valoarea m/e 44, fiind corespunzător fragmentului ($CH_2—N^+HCH_3$), format prin scindarea catenei laterale. Picurile de la valorile m/e 261 și 218 s-au interpretat că ar corespunde unor ioni care apar prin pierderea unei molecule de apă din ionul molecular și ionul m/e 236. Comparînd spectrul de masă al metabolitului IV cu cel al unei probe autentice de 10—hidroxinortriptilină. s-a constatat că ele sînt identice. Astfel s-a ajuns la concluzia că metaboliții III și IV sînt monohidroxiderivații amitriptilinei și nortriptilinei. Metabolitul V, prezintă picul molecular la valoarea m/e 249, deci cu 14 unități de masă mai mică decît în cazul nortriptilinei. Avînd în vedere acest indiciu, s-a presupus că metabolitul V este demetilnortriptilina. Existența unui pic de bază la valoarea m/e 30 corespunzător fragmentului ($H_2C = N^+H_2$) rezultat din scinderea catenei laterale, precum și a ionilor 220 (M—29), 219 (M—30), 218 (M—2—29), au confirmat această ipoteză. Comparînd spectrul de masă al metabolitului V cu cel al demetilnortriptilinei obținută prin sinteză, s-a constatat că sînt identice.

Toți acești cinci metaboliți, alături de substanta netransformată, au fost identificați în organele și urina recoltate de la animalele sacrificate la o oră după ultima doză administrată. Urmărind localizarea acestor substanțe în organele și urina recoltate de la animalele sacrificate la 12 ore, 24 ore, 7, 14, și 21 zile de la ultima doză administrată s-a constatat că la 14 zile după întreruperea administrării nu s-au mai evidențiat amitriptilina și metaboliții săi demetilați. În schimb metaboliții hidroxilați au fost prezenți în urme în plămînii cobailor, chiar la 21 zile după ultima doză administrată. Aceste rezultate indică o acumulare și o puternică legare a hidroxiderivaților amitriptilinei de constituenții țesuturilor.

Urmărirea modificărilor histopatologice s-a făcut atît la animalele sacrificate imediat după întreruperea administrării amitriptilinei, cît și la cele sacrificate după 7, 14, 21 zile de la terminarea experimentului. S-au observat modificări în special în creier, ficat, plămîni, inimă și rinichi. În creier s-a evidențiat carioliză cu tendință la modificări degenerative, edem perineuronal, modificări de tip hipoxic neuronal.

De asemenea s-au mai observat : leziuni degenerative granulogrăsoase hepatice, edem pulmonar și edem glomerular avansat.

Acest exeperiment cronic efectuat pe cobai a demonstrat că amitriptilina se metabolizează la această specie în același mod ca și în cazul omului, dovedindu-se însă că metaboliții hidroxilați sînt cumulativi, în urma administrării cronice a amitriptilinei. Urmărindu-se evoluția intesificării modificărilor morfopatologice în timp, după întreruperea administrării amtriptilinei, s-a constatat că modificările produse sînt reversibile în timp, intensitatea lor scăzînd treptat, pînă la dispariția completă.

BIBLIOGRAFIE

1. BERTILSSON L., ALEXANDERSON B. — *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, 1972, 4, 201.
2. BREYER-PFAFF, GAERTNER H. J., KREUTER F., SCHAREK G. — *Psychopharmacology*, 1982, 76, 240.
3. BURCH J. E., HERRIES D. G. — *Psychopharmacology*, 1983, 80, 249.
4. EDELBROEK P. M., FRANS G., ZITMAN, SCHREUDER J. N. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1984, 35, 4, 467.
5. MELLSTROM B., BERTILSSON L., LOU Y. C., SJÖQVIST F. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1983, 34, 4, 516.
6. MELLSTROM B., BERTILSSON C. — *Drug Metabol. Dispos.*, 1983, 11, 2, 115.
7. ROLLINS D., ALVAN G., BERTILSSON L., GILLETTE J. R., MELSTRÖM B. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1980, 28, 121.
8. SANDOZ M., VANDEL S., VANDEL B. — *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, 1984, 26, 227.

Articol intrat în redacţie la 18.III.1985.

Indicele de clasificare : 615.789 Amitriptilina—033—092.259

SUMMARY

Mirela Făgărăşan, E. Făgărăşan, I. Quai, T. Toma, Maria Ionescu — STUDY OF AMITRIPTYLINE METABOLISM IN THE GUINEA PIG. MORPHOPATHOLOGIC IMPLICATIONS

Taking into consideration the importance of elucidating certain aspects related to the biotransformation of tricyclic antidepressants for evaluation of the dose-effect relation and of toxicity, a chronic experiment was carried out with oral doses administered to the guinea pig. As there is no publication on amitriptyline metabolism in these species, the study had in view the structure of the metabolites formed. Amitriptyline and its metabolites were extracted from organs and urine, separated by chromatography and their structures elucidated by mass spectrometry. The structure of some metabolites was confirmed by comparison with synthetic compounds. Pathomorphologic changes were detected especially in the brain, lung, heart and kidney.

РЕЗЮМЕ

Мирела Фэгэрэшан, Е. Фэгэрэшан, И. Гуай, Т. Тома, Мария Ионеску — ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТАБОЛИЗАЦИИ АМИТРИПТИЛИНА У КРЫС. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИМПЛИКАЦИИ

Считая что разяснения некоторых аспектах, связанных с биопревтращением антидепресивах трицикличных очень значительна для оценки соотношения доза-эффект, токсичности, осуществили работу по метаболизации амитриптилина в хроническом эксперименте, дозами администрированные в рот крысам. Так как неопубликована ни одно исследование относительно метаболизированию амитриприлина этой породы, исследовали структуру формированных метаболитах. Амитриприлин и метаболиты извлечались из органах и мочи, разделенные дроматографическим способом и их структуры были расмотрены массовой спектрометрией. Структура некоторых метаболитах подтверждалась сравнением с полученными синтезом составляющих. Морфопатологически заметились изменения особено в мозге, печени, легких, сердце и почек.

RECENZIE

CHEMIOTERAPICI ANTIBACTERICI — FARMACOTERAPIA E MEDICAMENTI
(Chimioterapice antibacteriene-Farmacoterapie şi Medicamente)

Anna Fieta Del Frate, Fluvio Sacchi (Facultatea de Medicină şi Chirurgie, Pavia), Ed. OEMF, Milano, 1985, 441 p.

Recentul volum oferă informaţii asupra ultimelor orientări şi medicamente aplicabile într-o chimioterapie antibacteriană corectă, oportună şi rapidă. Bazele teoretice şi experimentale sînt tratate în mod sintetic, didactic şi eficace în capitolele : Chimioterapia antimicrobiană şi Principii generale ale antibioticoterapiei.

Pentru activitatea practică, chimioterapicele şi antibioticele sînt prezentate, în ordine alfabetică, cu : formula, greutatea moleculară, DCI, diverse denumiri comerciale, forme farmaceutice, activitate antibacteriană, farmacocinetică, efecte nedorite, contraindicaţii şi precauţii, indicaţii, posologie.

Capitolul sulfamide cuprinde : — sulfamide cu excreţie rapidă (14) ; — cu excreţie lentă (15) ; — neabsorbabile, cu acţiune intestinală (10) ; — de uz topic (6) ; — trimetoprim (1) ; — cotrimoxazol (1). **Capitolul peniciline** este împărţit în următoarele subcapitole : — peniciline penicilinazo-sensibile, cu spectru restrîns (15) ; — cu spectru larg (21) ; penicilinazo-rezistente cu spectru restrîns (16) ; — inhibitori de β — lactamaze (2) ; combinaţii (4). **Capitolul cefalosporine** cuprinde : — cefalosporine β — lactamazo-sensibile, cu administrare parenterală (7) ; — cu administrare orală (8) ; — β lactamazo-rezistente, cu administrare parenterală (11) ; — cefalosporine în curs de experimentare clinică (6) şi derivaţi monociclici β — lactamici de sinteză. **Capitolul aminoglucoside** prezintă 16 antibiotice. **Capitolul macrolide** prezintă 8 antibiotice. **Capitolul antibioticelor diverse,** cu structuri oarecum apropiate macrolidelor (5) ; clindamycin, lineomycin, micamycin, pristinamycin şi virginiamycin. **Capitolul tetracicline** cuprinde 15 antibiotice. **Capitolul cloramfenicol şi derivaţi :** 6 antibiotice. **Capitolul polipeptide** prezintă 7 antibiotice iar **capitolul rifamicine** — 2 antibiotice. Un capitol separat prezintă 33 de produse antituberculoase iar altul include chimioterapice utilizabile în infecţiile căilor urinare (17 produse) : chinolone, nitrofurani, antiseptice. Ultimul capitol prezintă diverse chimioterapice (9), antileproase (6), Bismut şi alţi antispirilari (11).

Volumul cuprinde în total 15 capitole, completate cu tabele foarte utile, privind interacţiuni nedorite cu alte medicamente, ca şi factori favorizanţi ai unor efecte colaterale. Lucrarea consemnează progresele ultimilor ani în chimioterapia antibacteriană, fiind de un sprijin real, atît pentru cei ce studiază sau se perfecţionează în domeniul respectiv (inclusiv chimişti, biologi ş.a. care se preocupă de obţinerea de noi preparate, cît şi pentru practicieni — medici şi farmacişti).

Maria Medianu

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

ОБЩИЕ РЕФЕРАТЫ

Адриана Попович — *Липозомии — медикаментозные векторы* 1

ОРИГИНАЛЬНЫЕ РАБОТЫ. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Адриана Попович, И. Опришор, И. Папп, Л. Штеф, И. Богатай, Клаудия Данчу — *Исследование биодиспобильности магнезия новых твердых препаратах* 23

Мария Нямцу, Р. Сэндулеску, И. Греку — *Комплексные комбина]ии некототых аминокислотных биоэлементах. 2. Простые и смешанные комплексы Мг (II) и Ал(III) с аминокислотами* 29

В. Бота, Александрина Ошан, Юлия Ковач, И. Мате, Мариоара Цамбря — *Исследования по защитному действию железы на активность катализа после администрирования фенилбутазона* 39

Лауреция Иля, М. Тэмаш — *Исследования по флавоноидам* Бетуллы верукоза 45

К. Сырву, К. Мэруцою — *Сепарация и детекция тиобензамида кроматографией в тонкоам слой* 51

А. Гереси, Клаудия Санто, Л. Флюлоп — *Определение содержания Определение содержания тотальных алколоидах, соответственно хиосциамин* Скополие луриде радикс *и экспракта* Скополия О. 55

Мрниела Фэгэрэшан, Е. Фэгэрэшан, И. Гуаси, Т. Кома, Мария Ионеску — *Исследование метаболизации амитритилины у крыс. Морфологические имплика]ии* 59

РЕФЕРАТЫ

РЕЦЕНЗИЯ

SUMAR

Pag.

REFERATE GENERALE

Adriana Popovici — *Lipozomii — vectori medicamentoşi* 1

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Adriana Popovici, I. Oprişor, I. Papp, L. Stef, I. Bogathai, Claudia Danciu — *Studiul biodisponibilităţii magneziului din noi preparate solide* . . . 23

Maria Neamţu, R. Săndulescu, I. Grecu — *Combinaţii complexe ale unor bioelemente cu aminoacizi. 2. Complecşi simpli şi micşti ai Mg(II) şi Al(III) cu aminoacizi* 29

V. Bota, Alexandrina Oşan, Iulia Kovács, I. Máthé, Marioara Tambrea — *Cercetări cu privire la acţiunea protectoare a fierului asupra activităţii catalazei după administrarea de fenilbutazonă* 39

Laurenţia Ilea, M. Tămaş — *Cercetări asupra flavonoidelor din Betulla verucosa* 45

C. Sârbu, C. Măruţoiu — *Separarea şi detecţia unor tiobenzamide prin cromatografie în strat subţire* 51

A. Gyeresi, Klaudia Szantho, L. Füllop — *Determinarea conţinutului de alcaloizi totali, respectiv de hiosciamină din Scopoliae luridae radix şi din extract de Scopolia* 55

Mirela Făgărăşan, E. Făgărăşan, I. Quai, T Toma, Maria Ionescu — *Studiul metabolizării amitriptilinei la cobai. Implicaţii morfopatologice* . 59

RECENZIE

REFERATE

„Cititorii din străinătate se pot abona prin ROMPRESFILATELIA — sectorul Export-import presă P. O. Box 12-201 Telex 10376, Bucureşti, Calea Griviţei nr. 64—66".

EDITURA MEDICALĂ

I. P. Informaţia — c. 1784

41 500

Lei 10

1986 SEP 4

E 2159

REFERALVA

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

1985 AUG 2 2

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE:

Redactor responsabil:	prof. D. GR. CONSTANTINESCU
Redactor responsabil adjunct:	prof. V. STĂNESCU
Secretari responsabili de redacție:	conf. VASILICA ANTONESCU
	prof. ST. TĂMĂȘDAN

MEMBRI:

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), prof. V. CIOCÂNELEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRĂU (Iași), farm. I. CRUCEANU, prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FÎRȘIROTU, farm. M. GEORGESCU, prof. I. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, prof. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, prof. D. OȚELEANU, farm. V. POPOVICI (Timișoara), farm. NICULINA POPA, conf. E. PUȘCARU, conf. N. TUCHEL, farm. R. VASILIEV

2

APRILIE — IUNIE 1986

CONTENTS

Page

D. Dobrescu, Lucia Murgu, St. Cilianu, V. Stoicescu, Luminița Braloștițeanu, C. Georgescu, C. Oniscu — Pharmacodynamic criteria of newly synthetized substances in the derivatives of the phenoxyacetic acid series 65

Vasilica Antonescu, Xeni Camelia Ghiță, C. Mircioiu, — The influence of tensioactive substances on the stability of the 0.5% suspension of Furazolidon for pediatric use 73

C. Mircioiu, I. Lovin, Raisa Motocescu, D. Bălălău — An experimental study, and a theoretical model of the liberation of the active substance from a pharmaceutical gel 79

Gh. Dănilă, M. Nechifor — Studies in the methylxantine series. Note IV. Certain pharmaco-toxicologic properties of 2,2,2,-trichlorine-1-(8-theophylline-hydrazine-ethanol) (TH-1 503). 87

Aurelia Cristea — The in vitro antispastic effect of certain substances of sesquiterpenic origin isolated from *Petasites Kablikianus Tausch* . 95

D. Dobrescu, Aurelia Cristea, Elimane Ela Mariko — Studies on the Treatment of Experimental Allergic Encephalomyelitis 99

P. Petcu, Ecaterina Andronescu, E. Bordaș, Viorica Filipaș, G. Petrișor — Experimental and clinical studies with Adenostop 103

Al. Cașcaval, C. Radu, C. Sârbu, St. Cilianu, Al. Cârstea — The synthesis of certain 3-aminomethyl flavones, and of related derivatives with biological activity 109

M. Pavelescu, Aneta Verbuță, N. Olaru — The study of gastric tolerance of certain syrups with potassium chloride 117

Revieswws

Surveys

Obituary

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

ORSZÁGOS MŰSZAKI INFORMÁCIÓS KÖZPONTI KÖNYVTÁR 1833

Redacția : București, str. Progresului nr. 10, Sectorul I — Telefon 13.89.73 — 14.10.71

VOLUMUL XXXIV APRILIE 2 IUNIE 1986

Cercetări farmacodinamice ale unor substanțe nou sintetizate din seria derivaților de acid fenoxiacetic

D. Dobrescu, Lucia Murgu, St. Cilianu, V. Stoicescu, Luminița Braloștițeanu, C. Georgescu, C. Oniscu

Laboratorul de farmacodinamie, Facultatea de Farmacie București, în colaborare cu I.C.C.F. București, Disciplinele de matematică și fizică, I.M.F. București

REZUMAT *Studiul farmacodinamic experimental a 2 structuri chimice noi, având unele asemănări structurale cu meclofenoxatul, a evidențiat o acțiune neurotonă de interes și toxicitate redusă. Medicamente cu acțiune asupra sistemului nervos central.*

Farmacodinamie
Reflexe condiționate
Experiment

Studiul prezent se ocupă de noi substanțe, având unele asemănări structurale cu meclofenoxatul. Substanțele au fost denumite convențional meclosulfonat și bufenoxat, structurile lor fiind redate în tabelul I.

Au fost aduse modificări în structura meclofenoxatului în scopul de a intensifica acțiunea terapeutică — respectiv acțiunea neurotonă, activatoare sau reglatoare a metabolismului cerebral — ca și de a diminua toxicitatea substanței, fiind vorba de medicamente utilizate în tratament prelungit.

În general, grupa medicamentelor psihotonice numite și neurotone, activatoare sau reglatoare ale metabolismului cerebral, este încă insuficient conturată. Ele au structuri chimice diferite, dar toate influențează favorabil procesele biochimice neuronale. Efectele lor favorabile sînt mai puțin decelabile pe un sistem nervos normal, dar devin evidente în condițiile în care este afectat metabolismul neuronal (3).

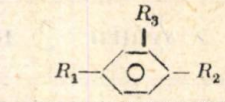
Testarea farmacologică ridică serioase probleme, pornind de la ideea că la animalele de experiență pot fi decelate relativ greu tulburările de comportament, diminuarea activității cerebrale, puterea de a

forma engrame, de întipărire și reținere a informațiilor, de recunoaștere și reproducere, de reactualizare a ceea ce în prealabil a fost achiziționat.

Folosind însă datele culese din literatura de specialitate (1, 2, 4) am putut folosi în cercetarea acțiunii neurotone unele teste, pe care am căutat să le îmbunătățim și să le aplicăm în condițiile noastre de lucru (5, 6).

Tabelul I

Structurile chimice ale substanțelor cercetate

Substanța			
	R_1	R_2	R_3
Meclofenoxat	$-O-CH_2-COO-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$	$-Cl$	
Meclosulfonat	$-O-CH_2-COO-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$	$-SO_2-N(CH_3)_2$	Cl
Bufenoxat	$-O-CH_2-CH_2-CH_2-COO-CH_2CH_2-\overset{+}{N}H(CH_3)_2\ Cl^-$	$-SO_2+N(CH_3)_2$	Cl

Determinarea toxicității acute

Experimentarea s-a efectuat pe șoareci, la care substanțele au fost administrate ip. sau oral și urmărite 24 ore. Pentru Meclosulfonat, care ne-a interesat pentru toxicitatea sa scăzută, s-au făcut determinări și pe șobolani în administrare ip. și urmărite 24 ore. Rezultatele sînt notate în tabelul II. (S-a folosit metoda grafică). Se observă că toxicitatea crește în ordinea meclosulfonat < meclofenoxat < bufenoxat. Ea este de 2,1 ori mai mare pentru meclofenoxat și de 3,5 ori mai mare pentru bufenoxat față de meclosulfonat în administrare ip.

Tabelul II

Toxicitate acută

Substanța	DL_{50} (mg/kcorp)		
	șoarece		*șobolan*
	ip.	*oral*	*ip.*
Meclofenoxat	742	3.600	
Meclosulfonat	1.578	>3.600	1.691
Bufenoxat	450	2.090	

Determinarea acțiunii neurotone

S-au folosit atît șobolani cît și șoareci în teste indicate în tabelul III. Substanțele : meclosulfonat, bufenoxat, alături de substanțe de referință, meclofenoxat, au fost administrate oral în doze de 10 mg/kcorp, în volume de 0,1 ml/10 g și respectiv 0,2 ml/100 g, timp de 20 zile.

Tabelul III

Acțiunea neurotonă

Șobolani normali; handicapați (hipoxie)		*Șoareci normali; handicapați (alcool, hipoxie)*	
Fixarea reflexelor condiționate		Teste de orientare	
evitare	învățare (bazin de înot)	labirint	spațiu deschis

Tehnica de lucru, rezultate și discuții

2.1. Fixarea reflexelor condiționate la șobolani

S-au utilizat 2 tipuri de reflexe condiționate : de evitare și de învățare.

2.1.1. *Reflexul condiționat de evitare* se bazează pe capacitatea animalului de a evita o reacție neplăcută, provocată de un agent agresor (curent electric) pe baza fixării unor conexiuni legate de condiționare, și anume stimulul luminos (condiționat) precedă cu 3 sec. stimulul electric (necondiționat). Procesul se repetă de 10 ori în timp de 10 min. (deci o dată/minut). Învățarea durează 3 ședințe, cîte una pe zi. Evitarea, animalul poate să o realizeze prin sărituri pe o tijă de lemn. Răspunsul este variabil de la individ la individ. Ei au fost împărțiți în 3 categorii :

— capabili să facă progrese evidente în fiecare zi, astfel încît în cea de a 3-a zi să evite în permanență curentarea numai la apariția stimulului condiționat (lumina) ;

— cu progrese medii ;

— fără progrese.

Testarea a fost aplicată înainte și după 20 de zile de tratament, la animale normale și la animale cărora li s-a perturbat capacitatea de fixare a reflexelor condiționate, prin hipoxie oxiprivă. Aceasta a fost realizată prin introducerea individuală a șobolanilor în spații închise (borcane de dimensiuni potrivite, închise ermetic și introduse în pungi de plastic), cu menținerea lor pînă la apariția primelor semne de asfixie. După fiecare ședință de hipoxie, animalele au fost tratate oral. S-au împărțit în loturi de cîte 5 șobolani, tratați cu : ser fiziologic (martori), meclofenoxat, meclosulfonat și bufenoxat. Rezultatele sînt consemnate în tabelele IV și V. Din examinarea lor, se observă că, pentru animalele normale (aranjate în loturi astfel încît fiecare lot să cuprindă șobolani din cele 3 categorii amintite), martorii nu realizează nici o îmbunătățire după 20 de zile de la testarea inițială, în timp ce cele 3 substanțe testate cresc capacitatea de fixare a reflexului condiționat — bufenoxatul în ziua a 2-a de testare, iar meclosulfonatul, ca

și meclofenoxatul în ziua a 3-a. Intensitatea acțiunii este egală pentru cele 3 substanțe. În cazul animalelor handicapate bufenoxatul se detașează net, cu îmbunătățiri mari în fixarea reflexului, atît în ziua a 2-a cît și a 3-a de testare (total 94%). Celelalte substanțe au intensități asemănătoare de acțiune (46—50%).

Tabelul IV

Reflex condiționat de evitare la șobolan
(Îmbunătățiri în fixarea refluxului — %)

Substanța administrată	*Animale normale*				*Animale handicapate prin hipoxie*			
	Testare inițială		*Testare după tratament*		*Testare inițială*		*Testare după tratament*	
	Ziua a 2-a	*Ziua a 3-a*	*Ziua a 2-a*	*Ziua a 3-a*	*Ziua a 2-a*	*Ziua a 3-a*	*Ziua a 2-a*	*Ziua a 3-a*
Ser fiziologic	18	2	4	0	16	48	26	50
Meclofenoxat	0	8	16	34	0	2	30	22
Meclosulfonat	12	2	26	28	26	20	36	56
Bufenoxat	16	14	42	30	6	12	60	52

Tabelul V

Reflex condiționat de evitare la șobolan
(Îmbunătățiri în fixarea reflexului după tratament: diferența față tratarea inițială — %)

Substanța administrată	*Animale normale*		*Animale handicapate*	
	Ziua a 2-a	*Ziua a 3-a*	*Ziua a 2-a*	*Ziua a 3-a*
Ser fiziologic	0	0	10	2
Meclofenoxat	16	26	30	20
Meclosulfonat	14	26	10	36
Bufenoxat	26	26	54	40

2.1.2. *Reflexul condiționat de învățare,* cu încercări multiple, în cursul cărora șobolanul are posibilitatea ameliorării performanțelor de la o ședință la alta. Testul folosește un labirint acvatic care permite plonjarea animalului la intrarea în labirintul umplut cu apă la 15°C și se așteaptă ca el să găsească ieșirea la capătul opus plecării. Sînt selecționați șobolanii care nu găsesc ieșirea în 5 min. de la imersie, în loturi de 2—3 masculi și 1 femelă, tratați timp de 20 de zile (ser fiziologic, meclofenoxat, meclosulfonat, bufenoxat) și testați apoi timp de 3 zile la bazinul de înot pentru a observa performanțele lor. Cei testați inițial și capabili să găsească rapid ieșirea din labirint sînt supuși hipoxiei, timp de 20 de zile (loturi de 4 șobolani — 1 mascul și 3 femele). Substanțele cercetate au fost adminstrate cu 15 min. înaintea ședinței de hipoxie. După 20 zile de tratament și hipoxie, animalele sînt supuse unei noi ședințe de înot timp de 3 zile. Rezultatele sînt consemnate în tabelul VI și VII.

În cazul animalelor normale, îmbunătățirea performanțelor este aproximativ egală pentru meclofenoxat și meclosulfonat, bufenoxatul

Tabelul VI

Reflex condiționat de învățare la șobolan

(bazinul de înot) (performanțe în fixarea reflexului — sec., diferențe față de ziua precedentă)

Substanța administrată	*Animale normale*				*Animale handicapate prin hipoxie*		
	Testare inițială		*Testare după tratament*		*Testare după tratament*		
	Ziua a 2-a	*Ziua a 3-a*	*Ziua a 2-a*	*Ziua a 3-a*	*Întîrzieri (sec.), diferențe față de selecție. Ziua 1-a*	*Performanțe (sec.)*	
						Ziua a 2-a	*Ziua a 3-a*
Ser fiziologic	160,2	19	10	21,3	110,75	36,25	3,75
Meclofenoxat	134,3	107,6	26,6	23,3	9,5	20	32,5
Meclosulfonat	140	36,6	35	30	86,25	29	14,25
Bufenoxat	61	0	50	53,6	65,75	20,75	75,5

Tabelul VII

Reflex condiționat de învățare la șobolan

(*bazinul de înot*)(Îmbunătățirea performanțelor după tratament — % —, raportare la martori)

Substanța administrată	*Animale normale*		*Animale handicapate*	
	Ziua a 2-a	*Ziua a 3-a*	*Ziua a 2-a*	*Ziua a 3-a*
Meclofenoxat	266	9,3	0	76,6
Meclosulfonat	250	40,8	0	28
Bufenoxat	*400*	*151,6*	0	*191,3*

detașîndu-se cu o acțiune net superioară, de 1,6 ori mai mare în ziua a 2-a și 3,7 ori mai mare în ziua a 3-a. Pentru animalele handicapate, îmbunătățirile s-au obținut numai în ziua a 3-a, fiind de asemenea mai evidente pentru bufenoxat, adică de 2,5 ori față de meclofenoxat și de 6,8 ori față de meclosulfonat.

2.2. Teste de orientare aplicate la șoarece, bazate pe capacitatea lui de a explora un spațiu deschis (placa cu găuri) sau de a se orienta într-un spațiu închis — un labirint.

2.2.1. *Testul, orientării în spațiu deschis.* Experimentul se bazează pe curiozitatea șoarecilor de a explora un spațiu necunoscut (o placă dreptunghiulară prevăzută cu orificii luminate). Curiozitatea este stimulată de fluxul luminos existent în orificiile plăcii (experiența desfășurîndu-se într-o cameră obscură). Fiecare orificiu explorat este înregistrat de către o celulă fotoelectrică. Testul a fost efectuat cu animale normale, împărțite în loturi de cîte 10 : martori și tratați cu meclofenoxat, meclosulfonat și bufenoxat, timp de 20 de zile, ca și pentru animale handicapate împărțite în același mod.

Handicaparea s-a făcut prin hipoxie, utilizîndu-se tehnica de la șobolani sau prin alcoolizare (administrare orală a 0,1 ml/10 g soluție alcool etilic, cu 15 min. înaintea administrării substanțelor), timp de 20 de zile.

Rezultatele testului sînt redate în tabelul VIII.

Pentru animale normale, curiozitatea este stimulată de substanțe în ordine descrescîndă : meclofenoxat, meclosulfonat, bufenoxat. În cazul animalelor handicapate prin hipoxie, curiozitatea este stimulată de substanțe mai puternic decît la animalele normale, în ordinea descrescîndă — bufenoxat, meclofenoxat, meclosulfonat. La animalele handicapate prin alcoolizare, ordinea descrescîndă a stimulării este : meclofenoxat, bufenoxat și meclosulfonat.

2.2.2. *Testul orientării în spațiu închis-labirint.* Testul folosește un labirint confecționat din plastic, cu o intrare și o ieșire și numeroase căi, parte din ele blocîndu-se, parte permițîndu-i animalului accesul spre ieșire, la care este așezat un vas cu mîncare. Experimentul s-a efectuat folosind aceleași animale ca și pentru testul descris la 2.2.1. Rezultatele sînt consemnate tot în tabelul VIII.

Pentru animalele normale ieșirea este grăbită în ordine descrescîndă : meclosulfonat, bufenoxat, meclofenoxat. La șoarecii handicapați prin hipoxie, ordinea este bufenoxat, meclosulfonat și meclofenoxat. Animalele handicapate prin alcoolizare au prezentat în acest test o comportare particulară — cele martor tratate cu ser fiziologic au ieșit foarte repede din labirint, substanțele întîrziind ieșirea lor în ordine descrescîndă — meclosulfonat, bufenoxat, meclofenoxat.

În general în testele de orientare la șoarece, privite comparativ și descrise la 2.2.1. și 2.2.2. (vezi tabelul VIII), pentru animalele normale, tratamentul cu substanțe îmbunătățește comportamentul lor, iar pentru cele handicapate prin hipoxie, îmbunătățirea în stimularea curiozității sau grăbirea ieșirii din labirint este realizată de bufenoxat în 72% respectiv 76,2% din cazuri.

La șoarecii handicapați prin alcoolizare s-a întîlnit o situație deosebită, în funcție de natura testului. În general, animalele sînt agitate, iar cele tratate cu substanțele cercetate, în testul labirintului, devin dezinteresați pentru găsirea ispășirii, fapt mai evident la meclosulfo-

Tabelul VIII

Testul de orientare la şoarece

Tip de animale	*Substanţa administrată*	*Orientarea în spaţiu deschis*		*Orientarea în labirint*		
		Nr. de explorări în 3 min.	*Stimularea curiozităţii (%)*	*Sec. necesare pentru ieşirea din labirint*	*Grăbirea ieşirii din labirint (%)*	*Întîrzierea ieşirii din labirint (%)*
Normale	Ser fiziologic	5,25		273,86		
	Meclofenoxat	7,42	41	95,80	64,7	
	Meclosulfonat	7	33	50,70	81,4	
	Bufenoxat	6,85	29	66,71	75,6	
Handicapate prin alcoolizare	Ser fiziologic	6,22		54,62		
	Meclofenoxat	10,50	68	61,60		12,8
	Meclosulfonat	6,80	9	94,66		73,2
	Bfuenoxat	8,50	36	72,70		32,9
Handicapate prin hipoxie	Ser fiziologic	5,8		250,95		
	Meclofenoxat	9,4	62	94,96	62,1	
	Meclosulfonat	8,6	48	61,80	75,3	
	Bufenoxat	10	72	59,50	76,2	

nat ; de asemenea șoarecii scad ponderal (cu 22,37%) în timpul celor 20 de zile de tratament. Este de presupus o interacțiune între alcool și meclosulfonat, cu scăderea poftei de mîncare, ieșirea din labirint fiind stimulată de prezența mîncării.

Concluzii generale

În urma cercetării acțiunii neurotone a 2 substanțe noi sintetizate (meclosulfonat, bufenoxat), cu structuri apropiate meclofenoxatului, s-au evidențiat următoarele rezultate :

— Toxicitatea acută în administrarea intraperitoneală la șoarece crește în ordinea meclosulfonat <meclofenoxat < bufenoxat.

— La șobolani, în testul fixării reflexelor condiționate de evitare, atît în cazul animalelor normale, cît și al celor handicapate prin hipoxie, bufenoxatul este superior meclosulfonatului, iar acesta superior meclofenoxatului. Dacă luăm în considerare toxicitățile lor, faptul că bufenoxatul este cel mai toxic ne îndreptățește preferința pentru meclosulfonat. În testul reflexului condiționat, de învățare, bufenoxatul crește performanțele în învățare atît la animalele normale, cît și la cele handicapate prin hipoxie.

— La șoareci în testul orientării în spațiu deschis, curiozitatea este stimulată în proporții aproximativ egale, de meclofenoxat-meclosulfonat, iar în cazul animalelor handicapate se evidențiază acțiunea bufenoxatului. În testul orientării în spațiu închis se evidențiază cu acțiune stimulatoare meclosulfonatul la animalele normale și bufenoxatul pentru cele handicapate prin hipoxie.

BIBLIOGRAFIE

1. BOISSIER Y., SIMON P. — Crearea reflexelor condiționate de evitare la șobolan în cursul unei perioade prelungite, *Thérapie*, 1968, *23*, 1 267—1 276.
2. BOISSIER Y., SIMON P. — Reacția de explorare la șoareci, *Thérapie*, 1962, 17, 1 225—1 232.
3. DOBRESCU D. — Farmacoterapie, Ed. Medicală, București, 1981.
4. * * * — Cercetarea neurochimică și neurofarmacologică. Progrese și realizări în domeniul SNC, *Méd. et Hyg. (Genève)*, 1976, *34*, 1 197, 913—917.
5. * * * — Nootropil — piracetam — date științifice și clinice de bază. Publicație științifică editată pentru Corpul Medical de către U.C.B., Secția farmaceutică, Bruxelles.
6. ORGOGOZO Z. M., LOISEAU P. Studiul clinic al unei molecule originale cu acțiune metabolică cerebrală „nootropyl", *Bordeaux méd.*, 1973, *6*, 10, 1 525—1 530.

Articol intrat în redacție la 16.IV.1985.

Indicele de clasificare : 615.78—015—06 :616.831—009.81—092.9

SUMMARY

D. Dobrescu, Lucia Murgu, St. Cilianu, V. Stoicescu, Luminița Braloștițeanu, C. Georgescu, C. Oniscu — PHARMACODYNAMIC STUDY OF SOME SUBSTANCES NEWLY SYNTHETIZED FROM THE PHENOXYACETIC ACID DERIVATIVE SERIES

Experimental pharmacodynamic study of 2 new chemical structures resembling more or less the structure of meclophenoxate, revealed a neurotonic action of mild interest and toxicity.

Influența substanțelor tensioactive asupra stabilității medicamentului „Furazolidon suspensie 0,5% pentru uz pediatric"

Vasilica Antonescu, Xeni Camelia Ghiță, C. Mircioiu

Laboratorul de Chimie-Fizică, Facultatea de Farmacie București și Spitalul Militar Central București

REZUMAT

S-a studiat dependența stabilității suspensiei de furazolidon 0,5% de concentrația tween-ului 80 adăugat.

S-au urmărit deplasarea limitei de separare, turbiditatea, timpul pînă la sedimentarea completă și înălțimea sedimentului.

S-a găsit că stabilitatea crește cu adăugarea tween-ului pînă la concentrație de 0,005%, după această concentrație rămînînd practic constantă.

La concentrația de 0,003% se produce un salt în stabilitate, această valoare reprezentînd concentrația stabilizantă critică.

În domeniul pînă la concentrația stabilizantă critică, s-a găsit că stabilitatea este o funcție liniară de inversul radicalului concentrației.

Rezultatele s-au interpretat aplicînd teoria Dereaghin, Landau, Verwey, Overbeek.

Furazolidonum
Stabilitate
Chimie, farmacie
Pediatrie

Suspensiile au constituit în ultimul secol obiectul a numeroase studii, pe baza unor experimente în acest domeniu, stabilindu-se legi fundamentale ale fizicii.

Amintim în acest sens cercetările din primii ani ai secolului nostru întreprinse de Jean Perrin, A. Einstein și von Smoluchowski, cercetări care au stat la baza unor rezultate fundamentale privind mișcarea browniană, numărul lui Avogadro (N), cinetica chimică etc.

În ciuda multitudinii studiilor efectuate, au rămas încă nelămurite și controversate multe aspecte. În plus, sistemele farmaceutice ridică probleme mult mai complicate, dat fiind complexitatea ce derivă din compoziția acestora.

Din acest motiv, fiecare suspensie farmaceutică implică o serie de aspecte particulare, ce nu pot fi deduse din legile generale, impunîndu-se în acest fel necesitatea studiului lor experimental individualizat.

Obiectul lucrării de față îl constituie „suspensia de furazolidon 0,5% pentru uz pediatric" medicament studiat de C. Polinicenco și S. Leucuța și aprobat spre a fi introdus în terapeutică de Comisia medicamentului.

Ecuațiile cineticii de coagulare pericinetică au fost stabilite la începutul secolului de von Smoluchowski. Acesta calculează viteza cu care se deplasează particulele datorită mișcării browniene și probabilitatea întîlnirii și ciocnirii a două particule în suspensie, găsind pentru timpul de înjumătățire a numărului de particule în suspensie, formula :

$$T_{1/2} = \frac{1}{4\alpha D_1 R N_0} \text{ unde}$$

D_i = coeficientul de difuzie al unui complex format din i particule,
R = raza unei particule,
N_o = numărul inițial de particule în suspensie,
α = coeficientul care dă probabilitatea ca o ciocnire să ducă sau nu la unirea dintre particule.

Explicarea acestui coeficient și implicit a stabilității sistemelor disperse constituie obiectul teoriei Dereaghin — Landau — Verwey — Overbeeck.

Conform acestei teorii între particule intervin forțe de atracție London — Van der Waals și forțe de respingere datorate încărcării lor electrice.

O substanță tensioactivă, datorită structurii amfifile se absoarbe „specific", la interferență, independent de sensul sarcinii sale.

În acest fel se consideră că o parte a sarcinilor din stratul dublu compact, se deplasează în stratul dublu difuz aceasta determinînd mărirea potențialului electroforetic.

Cunoscut fiind faptul experimental că stabilitatea sistemelor disperse este direct proporțională cu potențialul electroforetic, absorbția de substanță tensioactivă va avea în acest fel un efect stabilizant asupra sistemelor disperse.

În practică acest tablou se complică prin faptul că structura stratului dublu electric depinde în același timp și de alți parametri, cum ar fi : temperatura, concentrațiile și sarcinile ionilor din soluție etc.

În cazul cel mai simplu al unui singur electrolit monovalent, în concentrație mică, expresia grosimii (extinderii) stratului dublu electric este conform modelului Debye — Hückel :

$$d = \frac{1}{\varkappa} = \sqrt{\frac{K.T.\varepsilon}{8\pi c e^2 z^2}} = \frac{\alpha}{\sqrt{c}}$$

unde : ξ = ct. dielectrică, K = ct. lui Boltzman, T = temp. absolută, c = conc. ionului, e = sarcina electronului, z = valența ionului.

METODA DE LUCRU

S-a studiat stabilitatea suspensiilor de furazolidon 0,5% cu diverse adaosuri de tween în concentrație în domeniul 1 :100 000—1 :100.

S-au evaluat mărimea particulelor, timpul de sedimentare completă, înălțimea sedimentului și densitatea optică a suspensiei la un spectrocolòrimetru SPEKOL.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

La adăugarea apei peste furazolidon se produce o floculare foarte rapidă a particulelor de furazolidon, în cîteva zeci de secunde formîndu-se agregate cu diametrul de 0,5—1 mm.

Sedimentarea completă într-un cilindru de 25 ml, se produce în circa 2 minute, volumul sedimentului reprezentînd aproximativ 10% din volumul suspensiei.

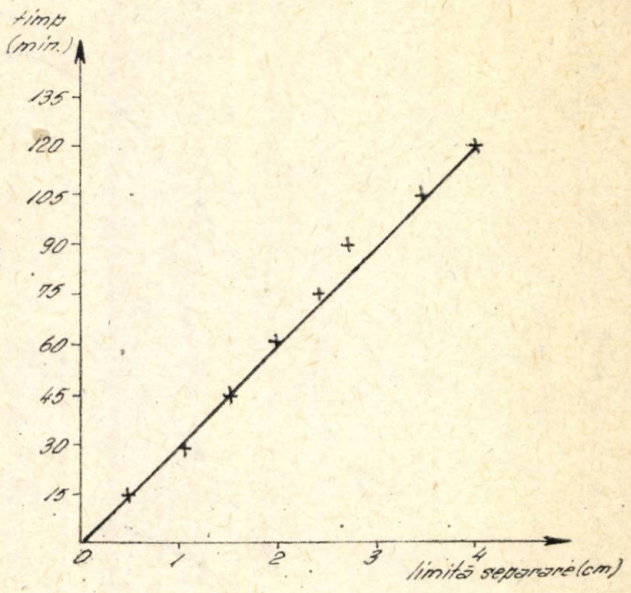


Fig. 1. — Deplasarea limitei de separare în funcție de timp

La adăugarea de tween 80 și ușoară agitare se produce o dispersare rapidă a flocoanelor, suspensia căpătînd un aspect omogen.

La concentrații de tween 80 de : 0,025%, 0,05%, 0,075%, 0,1%, 0,5% și 1% suspensia are aproximativ aceeași comportare, timpul de sedimentare fiind în jur de 30 minute, iar volumul sedimentului fiind sub 3%.

După sedimentarea particulelor mai mari care formează cea mai mare parte a suspensiei, rămîn nesedimentate particulele cele mai mici, cu o aceeași viteză de sedimentare, observîndu-se practic o limită de separare netă, a cărei deplasare în timp de 3 ore este reprezentată în figura 1.

Alinierea punctelor la o dreaptă, demonstrează o viteză de sedimentare constantă în timp, ceea ce implică reducerea foarte mult a coagulării acestor particule.

Deoarece pe domeniul cercetat de concentrații stabilitatea nu variază semnificativ cu concentrația de tween adăugat, am căutat să determinăm momentul atingerii acestei stabilități limită.

Am căutat să determinăm deci, ceea ce anterior (1, 2) a fost definit ca fiind „concentrație stabilizantă critică".

Repetînd același experiment la concentrații de tween de 0,0025%, 0,003%, 0,004%, 0,005% și 0,0075% am constatat că domeniul în care se realizează stabilizarea este domeniul de concentrații : 0,0025%—0,005%, cu stabilitate maximă în jurul concentrației de 0,005%.

Pentru a determina mai precis concentrația stabilizată critică, am realizat curbele de sedimentare prin măsurători nefelometrice, la concentrațiile : 1 :100 000, 2 :100 000, 3 :100 000, 4 :100 000. Rezultatele sînt prezentate în figura 2.

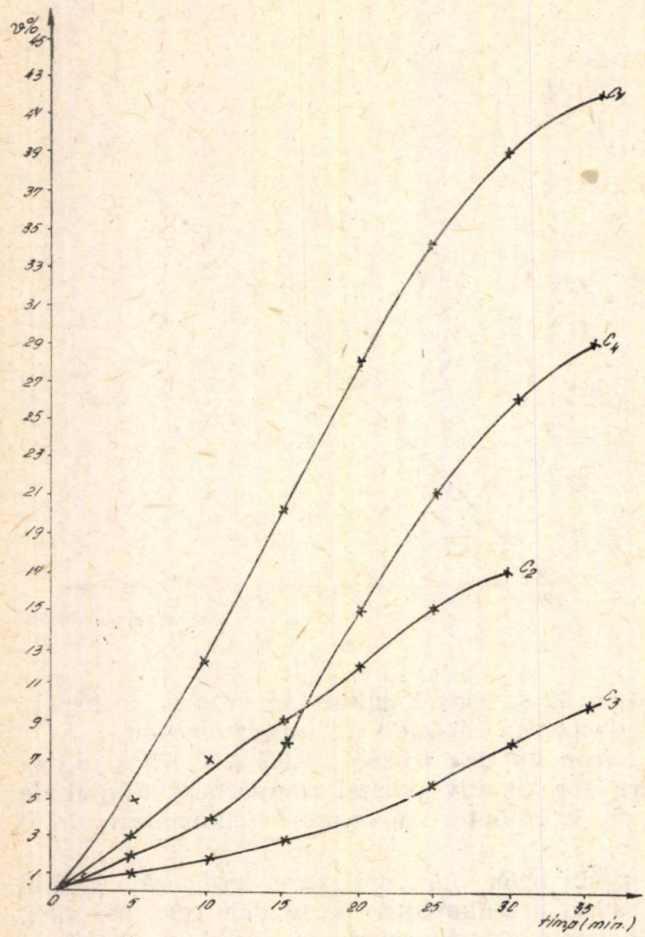


Fig. 2. — Curbele de sedimentare la concentrația de tween 80 : C_1 = 0,001% ; C_2 = 0,002% ; C_3=0,003% ; C_4 = 0,004%.

La concentrațiile de 1, 2 și 3 :100 000 transmisia variază liniar cu timpul (C_1, C_2, C_3) indicînd o sedimentare fără coagulare.

La concentrația 4 :100 000 (C_4), apare și o perioadă de inducție agregativă, după care urmează porțiunea liniară corespunzătoare numai sedimentării. Pentru a caracteriza stabilitatea folosim conceptul de stabilitate integrală, similar conceptului de biodisponibilitate, ca fiind complementare față de dreapta reprezentînd transmisia solventului pur (apa).

Reprezentînd stabilitatea integrală ca funcție de concentrație obținem curba din figura 3.

Se observă că se poate considera concentrația de 3 :100 000 ca fiind concentrația stabilizantă critică.

Această concentrație este foarte apropiată de concentrația determinată de autorii medicamentului (5 : 100 000) ca fiind concentrația care asigură o stabilitate maximă pentru suspensia preparată și cu agar-agar.

Explicația fenomenului constă în faptul că mărirea concentrației tensioactivului în soluție duce la o creștere a concentrației tensioactivului în interfață.

Ca urmare, o concentrație mai mare de electrolit va fi deplasată din stratul dublu compact în stratul dublu difuz.

Întrucît extinderea acestuia este proporțională cu $1/\sqrt{c}$, am făcut o reprezentare a stabilității integrale ca funcție de $1/\sqrt{c}$.

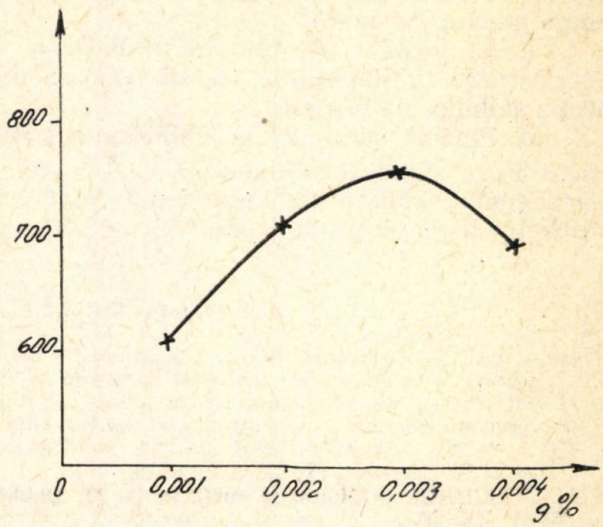


Fig. 3. — Curba stabilității integrale în funcție de concentrația de tween 80.

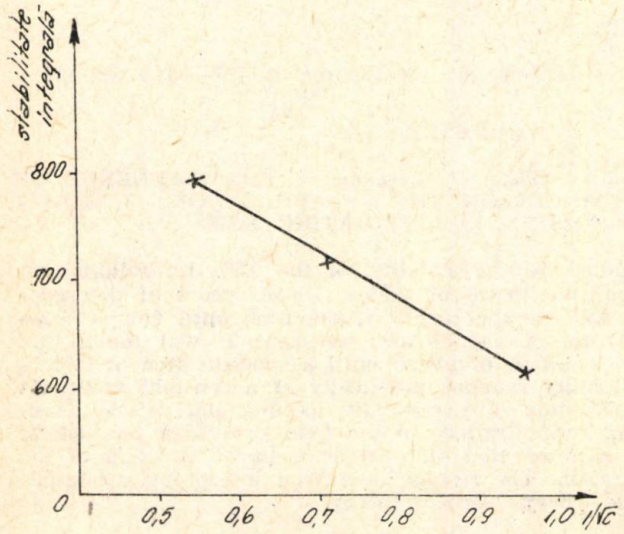


Fig. 4. — Dependența stabilității integrale de $1/\sqrt{c}$.

S-a obținut, după cum se vede în figura 4 o dreaptă, ceea ce indică o compatibilitate între model și experiment.

Dincolo de concentrația stabilizantă critică, acest model nu mai poate fi aplicat, deoarece aceasta se presupune a corespunde concentrației micelare critice în interfață și deci unei saturații a interfeței cu tensioactivul.

CONCLUZII

1. În absența tweenului 80 suspensia de furazolidon este o suspensie floculată cu o sedimentare rapidă, de ordinul a cîteva minute, și un volum de sedimentare de 10%.

2. Adăugarea de tween 80 produce o deflocare rapidă și o creștere a stabilității.

3. Stabilitatea integrală crește la adăugarea de tween pînă la concentrația de 0,003% pentru ca apoi, după o ușoară scădere, să rămînă practic constantă.

4. În jurul concentrației de 0,003% tween se produce un salt foarte mare în stabilitate, această valoare reprezentînd practic concentrația stabilizantă critică.

5. Pînă la concentrația stabilizantă critică există o dependență liniară între stabilitatea integrală și $1/\sqrt{c}$ (c = concentrația de tween), dependență similară cu dependență între extinderea stratului dublu difuz $1/\varkappa$ și concentrația de electrolit.

BIBLIOGRAFIE

1. MIRCIOIU — Cercetări asupra mecanismului unor interacții în sisteme apă — suspensie — substanțe tensioactive. Teză de doctorat, I.M.F. București, 1977.
2. C. MIRCIOIU — Asupra absorbției tensioactivilor tween 20 și tween 80 la interfața mercur — electrolit, *Farmacia (Buc.)*, 1976, XXIV, 4, 237—43.
3. E.G.J. VERWEY, OVERBEEK J. TH. — Theory of the stability of liphobic colloids, Elseviers, Amsterdam, 1948.
4. M. J. SCHICK — Nonionic surfactants, M. Dekker Inc., New York, 1967.
5. TIMP POSTON — Teoria catastrofelor, București, Ed. Tehnică, 1985.

Articol intrat în redacție la 10.IX.1985.

Indicele de clasificare: 615.777—053.2 :615—014.4

SUMMARY

Vasilica Antonescu, Xeni Camelia Ghiță, C. Mircioiu — THE INFLUENCE OF TENSIOACTIVE SUBSTANCES ON THE STABILITY OF THE 0.5% SUSPENSION OF FURAZOLIDIN FOR PEDIATRIC USE

The dependence was studied, of the stability, of the 0.5% furazolidin suspension on the concentration of the tween 80 added. Displacement of the separation limit was followed, as well as the turbidity, the time until complete sedimentation had occured, and the height of the sediment. It was found that the stability increases with the addition of tween until a concentration of 0.005% is attained, after which the stability remains practically at a constant value. At a concentration of 0.003% a variation in the stability occurs, and this is considered as the critical stabilizing concentration. In the field proceding the critical stabilizing concentration it was noted that stability is a linear function of the inverse radical of the concentration. The results have been interpreted by application of the Dereaghin-Landau-Verwey-Overbeek theory.

Studiu experimental și model teoretic privind cedarea substanței active dintr-un gel farmaceutic

C. Mircioiu, I. Savin, Raisa Motocescu, D. Bălălău

Laboratorul de Tehnică Farmaceutică, Facultatea de Farmacie, I.M.F., București

REZUMAT

S-au studiat cedarea și absorbția xilinei dintr-un gel de carbopol folosind un dispozitiv experimental alcătuit din două compartimente: unul destinat gelului și unul destinat fazei mobile, separate printr-o membrană semipermeabilă.

S-a asociat sistemului un model fizic, considerînd că xilina difuzează prin gel după legea I a lui Fick, iar transferul prin membrană depinde liniar de concentrația xilinei în gel.

Pornind de la modelul fizic, s-au alcătuit două modele simplificate.

Din analiza datelor experimentale s-a ajuns la concluzia că etapa limitantă de viteză este difuză xilinei în gel.

S-a găsit că cedarea în gel se poate aproxima că este o funcție liniară de radicalul timpului.

Tratament local
Unguente
Farmacocinetică

Modul de administrare *per cutan* al medicamentelor, în afara cazului obișnuit, cînd se urmărește o acțiune locală, este și o cale de obținere a unor efecte generale, putîndu-se realiza în unele cazuri o cedare prelungită și constantă a principiului activ.

În acest context se pune problema elucidării influenței diferiților factori farmaceutici asupra cineticii proceselor implicate în cele trei etape principale ale evoluției principiului activ înainte de a ajunge în circulația generală : transportul la suprafața pielii, trecerea prin stratul cornos și absorbția în sînge.

Dat fiind complexitatea mare a acestor forme farmaceutice, de cele mai multe ori polifazice și multicomponente, se impune studiul unor sisteme mai simple și elaborarea unor modele fizice și matematice în scopul selecției variantelor ce urmează a fi exprimate *in vivo*.

În această lucrare ne-am propus găsirea unui model cît mai simplu, care să verifice într-o primă aproximație datele experimentale și care să poată fi folosit predictiv asupra evoluției concentrației sanguine a unui medicament administrat sub formă de unguent.

Sistemul ales a fost gelul de xilină 2 %, deci un sistem cu o singură componentă activă dispersată molecular într-o fază omogenă.

MATERIAL ŞI METODĂ

S-a preparat un gel de xilină 2 % după următoarea formulă : xilină 2 g, alcool 40 g, trietanolamină q.s., carbopol 940, 0,8 g apă q.s. ad. 100 g.

Aparatul folosit pentru cedarea xilinei a fost descris anterior (1). Schema lui de principiu este redată în figura 1.

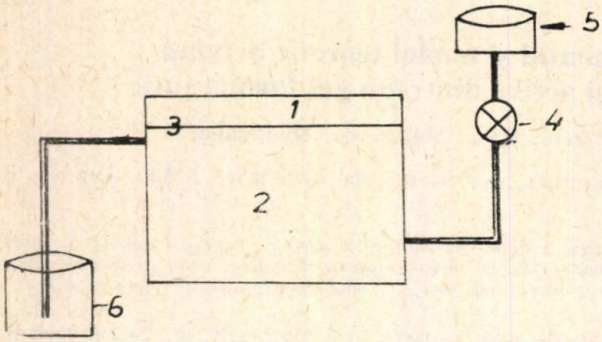


Fig. 1. — Schema de principiu a dispozitivului experimental pentru studiul cedării şi absorbţiei din unguente (1-unguent, 2-faza fluidă mobilă, 3-membrană semipermeabilă, 4-dispozitiv de reglare a debitului, 5-vas de alimentare, 6-vas de colectare.

Compartimentul 1 este destinat gelului, care formează un strat continuu cu o grosime de 2 mm, pe o suprafaţă de circa 50 cm^2. Compartimentul 2 este constituit dintr-o fază lichidă mobilă (în cazul nostru apă), care curge cu un debit de 4 ml/min. asigurat printr-un sistem de reglare. Un agitator magnetic asigură omogenizarea rapidă în întreg volumul compartimentului care este de circa 300 cm^3. O membrană semipermeabilă (s-a folosit celofan) separă cele două compartimente. Sistemul a fost termostatat la 37°C.

În timpul funcţionării aparatului s-au recoltat probe de 10 ml la fiecare 30 de minute.

Pentru dozarea xilinei a fost utilizată o metodă spectrofotometrică în U.V. la 245 nm.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Rezultatele determinărilor concentraţiei xilinei în faza lichidă mobilă sînt redate în figura 2. Se constată că se obţine o curbă de tip biexponenţial cu o ramură ascendentă de tip curbă de saturaţie, o zonă de maxim şi o ramură descendentă de tip curbă de eliminare. Aceasta comportă o similitudine cu evoluţia concentraţiei plasmatice a medicamentelor administrate sub formă de unguent, ceea ce este o dovadă de sprijinul modelului experimental.

Modelul fizic al comportării xilinei în acest sistem este următorul :

— xilina difuzează în gel conform legii I a lui Fick, ajungînd la membrană ;

— transferul xilinei prin membrană se face prin difuzie, proporţional cu diferenţa de concentraţie pe cele două feţe ;

— xilina ce a trecut prin membrană este difuzată cu viteză foarte mare în tot volumul compartimentului 2, realizînd o concentraţie uniformă ;

— eliminarea xilinei din sistem se face numai prin soluția evacuată în ritm constant.

Viteza de transfer a xilinei din compartimentul 1 în compartimentul 2 este deci controlată prin două mecanisme — difuzia în gel și difuzia prin membrană. În cazul în care viteza de difuzie în gel este mult mai mare decît viteza de difuzie prin membrană, factorul limitant de viteză este

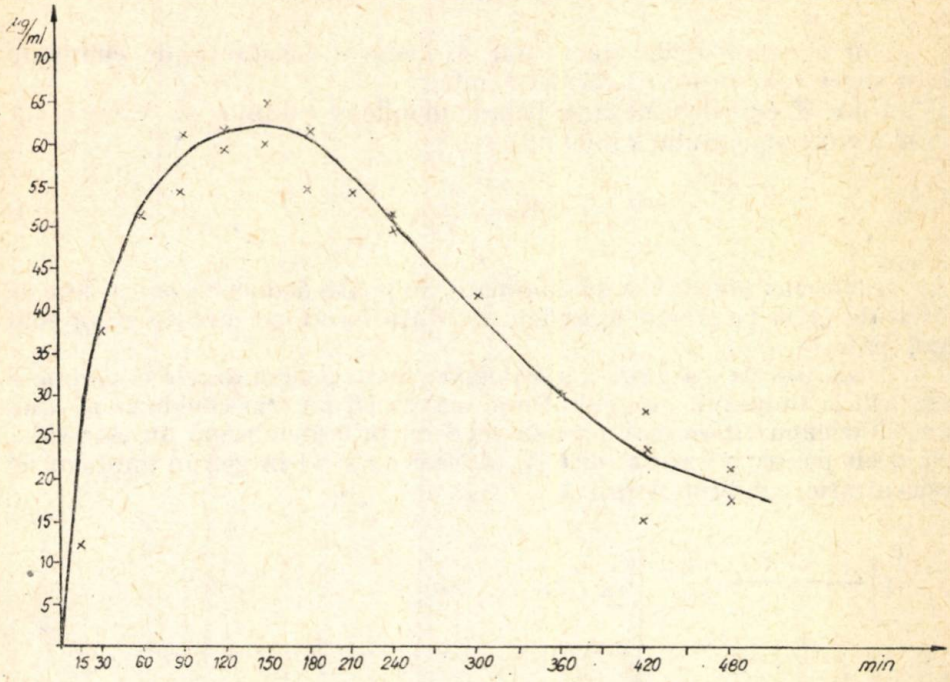


Fig. 2. — Concentrația xilinei în lichidele de extracție în funcție de timp.

membrana, în gel procesul de omogenizare fiind rapid datorită difuziei. În aceste condiții se poate aplica, cu o aproximație bună, un model farmacocinetic bicompartimental.

În alt caz extrem, cînd difuzia prin membrană se face cu viteză mai mare decît difuzia în gel, nu mai sînt întrunite condițiile pentru analiza compartimentală și este neceară alcătuirea unui model difuzional.

Întrucît integrarea ecuațiilor diferențiale asociate modelului fizic duce la soluții foarte complicate a căror fitare cu datele experimentale este o problemă greu de rezolvat, ne-am propus analiza datelor cu ajutorul a două modele matematice corespunzătoare celor două cazuri limită enunțate.

CAZUL 1. Proces controlat de transferul prin membrană

Sistemul de ecuații ce caracterizează cinetica procesului este :

$$\frac{dC_1}{dt} = -K_a C_1(t) \qquad (1)$$

$$\frac{dC_2}{dt} = K_a C_1(t) - K_e C_2(t) \qquad (2)$$

Soluția sistemului este :

$$C_1(t) = C_1^0 e - K_a t$$

$$C_2(t) = C_1^0 \frac{K_a}{K_a - K_e} (e^{-K_a t} - e^{-K_a t}) \quad (3)$$

Din caracteristicile aparatului se deduce constanța de eliminare K_e, a cărei valoare este $1{,}33 \cdot 10^{-2}$ min.$^{-1}$

Unde *d* este debitul fazei lichide mobile (4 ml/min) și V_2 este volumul compartimentului 2 (300 ml).

$$K_e = \frac{d}{V_2} \quad (4)$$

Cunoscînd constanta de eliminare, se poate deduce și constanta de absorbție (Ka) printr-un procedeu de fitare bazat pe metoda celor mai mici pătrate.

Deoarece nu s-a găsit o aproximare bună pentru datele experimentale atît la timpi mici, cît și la timpi mai mari, s-a tras concluzia că ipoteza difuziei cu viteza mai mare în gel decît prin membrană nu este valabilă decît pentru perioada inițială, ulterior apărînd în gel un gradient de concentrație conform figurii 3.

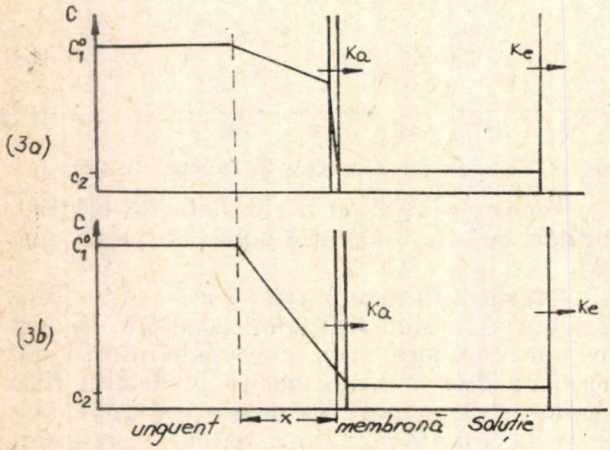


Fig. 3. — Profilul spațial al concentrației xilinei : a) cazul cînd etapa limitantă de viteză este difuzia în membrană ; b) cazul transferului controlat de difuzia în gel.

CAZUL 2. Proces controlat de difuzia în gel

Cantitatea momentană de xilină difuzată printr-o secțiune dată de suprafața A este dată de legea I a lui Fick :

$$\frac{dQ}{dt} = D \frac{\partial c}{\partial x} \quad (5)$$

Unde *D* este coeficientul de difuzie a xilinei în gel și $\frac{\partial c}{\partial x}$ este gradientul de concentrație.

Presupunînd că gradientul de concentrație este constant și că difuzia prin membrană se face cu viteză mare, tinzînd spre egalarea concentrației pe cele două fețe ale membranei, se poate scrie :

$$\frac{dQ}{dt} = D.A.\frac{C_1^0 - C_2}{x} \tag{6}$$

Unde x este distanța de la membrană la frontul unde începe procesul de difuzie.

Deoarece conform datelor experimentale concentrația inițială a xilinei în gel (C_1^0) este cu mult mai mare decît concentrația în compartimentul 2 (C_2) se poate aproxima : $C_1^0 - C_2 \approx C_1^0$

Relația (6) devine: $$\frac{dQ}{dt} = D.A.\frac{C_1^0}{x} \tag{7}$$

Pe de altă parte, la momentul t, cantitatea totală difuzată din compartimentul 1 (Q), conform fig. 3, este :

$$Q = C_1^0 \times A - \frac{C_1^0 \times A}{2} \tag{8}$$

$$\text{De unde } x = \frac{2Q}{C_1^0 A} \tag{9}$$

Din relațiile (9) și (7) rezultă :

$$2\,Q\frac{dQ}{dt} = D.A^2.(C_1^0)^2$$

Dar :

$$2\,Q\,\frac{dQ}{dt} = \frac{dQ^2}{dt}$$

Integrînd ambii termeni ai ecuației (10) se obține :

$$Q^2 = DA^2(C_1^0)^2\ t \text{ și} \tag{12}$$

$$Q = \sqrt{DA^2(C_1^0)^2\ t} \tag{13}$$

Aceasta reprezintă un caz particular al legii lui Higuchi (4) și exprimă dependența liniară a cantității totale de substanță activă cedată din unguent pînă la momentul t, funcție de $\sqrt{t}$.

Pentru reprezentarea rezultatelor experimentale în acest sistem de coordonate este necesară convertirea datelor de concentrație în date de cantitate de xilină cedată din gel pînă la momentul t. Aceasta este egală

cu cantitatea existentă la momentul t în compartimentul 2 (C_2V_2) la care se adaugă cantitatea eliminată datorită fluxului de solvent :

$$Q(t_i) = C_2(t)V_2 + d\int_0^{ti} C_2(t)dt \qquad (14)$$

Integrala se poate aproxima astfel :

$$\int_0^{ti} C_2(t)\,dt = \sum_{k-1}^{1} \frac{C_{k-1} + C_k}{2}\,\Delta t_k \qquad (15)$$

Unde C_{k-1} și C_k sînt concentrații momentane consecutive determinate experimental și Δt_k intervalul de timp dintre determinări.

Valorile obținute prin prelucrarea datelor experimentale au fost înscrise grafic sub forma Q(t) (fig. 4) și Q ($\sqrt{t}$) (fig. 5). Se observă că Q (t) are profilul unei curbe de saturație, iar Q ($\sqrt{t}$) este o dreaptă ce trece prin origine, ceea ce este o confirmare a modelului fiind în concordanță și cu alte date din literatură (3—5).

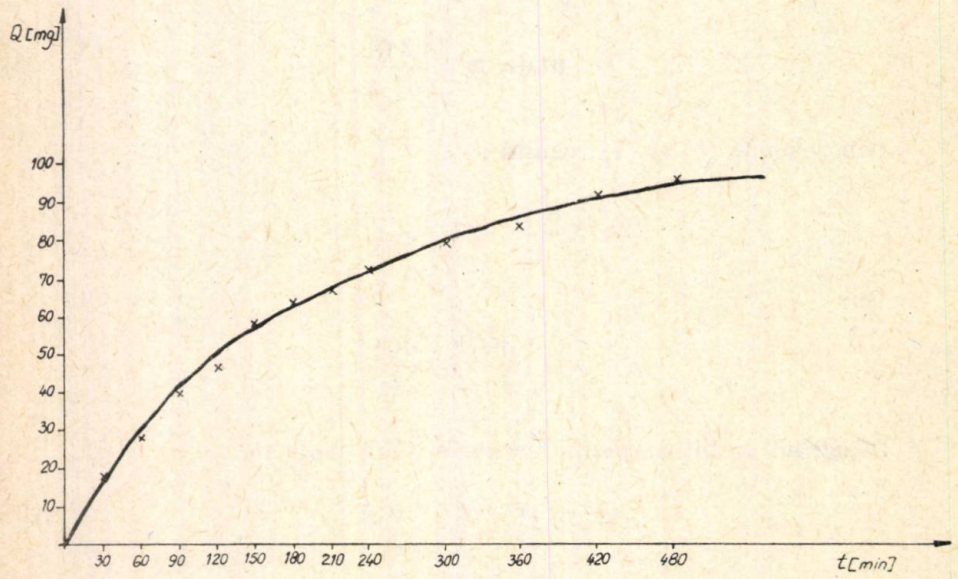


Fig. 4. — Cantitatea totală de xilină cedată din unguent în funcție de timp.

CONCLUZII

1. Dispozitivul experimental propus este adecvat, profilul de cedare obținut fiind similar cu cel întîlnit *in vivo*.

2. Un model fizic în măsură să descrie evoluția concentrației xilinei în faza apoasă mobilă se obține considerînd difuzia prin gel după legea lui Fick, iar transportul prin membrană, liniar cu concentrația.

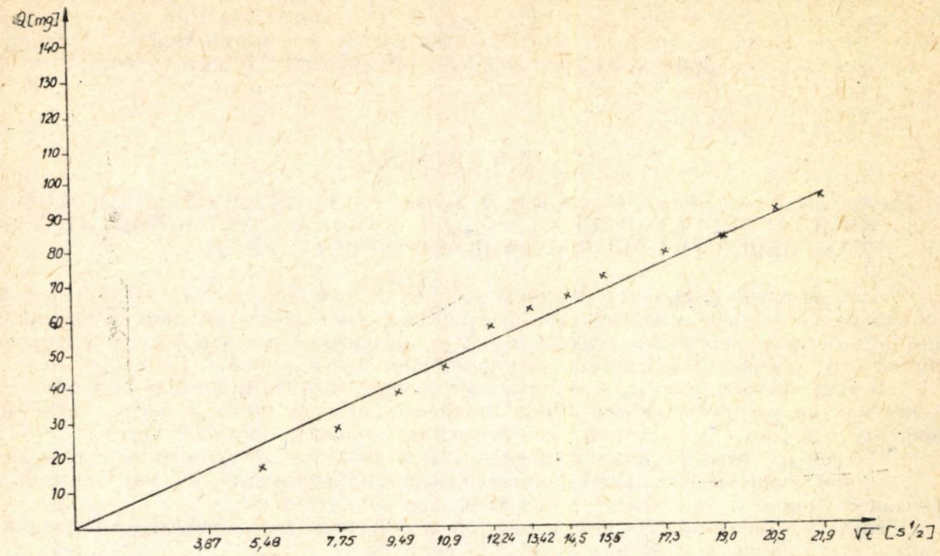


Fig. 5. — Cantitatea totală de xilină cedată din unguent în funcție de $\sqrt{t}$.

3. Analiza matematică a datelor experimentale permite concluzia că etapa limitantă de viteză în cazul xilinei este difuzia prin gel.

4. Cedarea din gel se poate considera, printr-o bună aproximație, că depinde liniar de $\sqrt{t}$.

BIBLIOGRAFIE

1. BĂLĂLĂU D. — Teză de doctorat, I.M.F. București, 1975.
2. HIGUCHI T. — *J. Soc. Cosmet. Chem.*, 1960, 11, 85.
3. IDSON BERNARD — *J.Pharm.Sci.*, 1975, 64, 6, 901.
4. LIPPOLD BERNHARD C. — *Acta Pharm. Tech.*, 1981, 27, 1
5. GIBALDI M., PERRIER G. — Pharmacokinetics, M. Dekker Inc., New York, 1975.

Articol intrat în redacție la 10.IX.1985

Indicele de clasificare : 615.415.7—033

SUMMARY

C. Mircioiu, I. Lovin, Raisa Motocescu, D. Bălălău — AN EXPERIMENTAL STUDY, AND A THEORETICAL MODEL OF THE LIBERATION OF THE ACTIVE SUBSTANCE FROM A PHARMACEUTICAL GEL

The liberation and the absorption of xyline was investigated, from a carbopol gel, with the help of an experimental device made of two compartments : one for the gel and one for the fluid mobile phase, separated by a semi-permeable membrane. A physical model was associated to the system, considering that xyline diffuses through the gel according to the I-st law of Fick, and that the transfer through the membrane has a linear dependence on the xyline concentra-

tion in the gel. Starting from the physical model two simplified models were built. The analysis of the experimental data led to the conclusion that the velocity-limited stage is the diffusion of xyline in the gel. It was found that the delivery in the gel can be approximated as a linear function of the time radical.

РЕЗЮМЕ

К. Мирчою, И. Ловин, Раиса Моточеку, Д. Бэлэлэу — ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ И ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ В СВЯЗИ С УСТУПКОЙ АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА ИЗ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ГЕЛЯ

Авторы изучили вопрос уступки и абсорбции ксилина из геля карболола при помощи особого экспериментального устройства, состоящего из двух отделений: одно из них предназначенное гелю, а другое — подвижной жидкой фазе, с расположенной между этими отделениями полупроницаемой мембраной.

К этой системе была присоединена физическая модель, принимая во внимание то, что ксилин распространяется в геле согласно закону I Фика, а переход сквозь мембрану находится в линейной зависимости от концентрации ксилина в геле.

Исходя из этой физической модели, были созданы две упрощенные модели.

Анализ экспериментальных данных позволил прийти к выводу о том, что лимитирующий скорость этап соответствует диффузии ксилина в геле.

Было установлено, что проникновение в гель можно приблизительно рассматривать как линейную функцию радикала времени.

Cercetări în seria metilxantinelor

Nota IV. Unele proprietăţi farmacotoxicologice ale 2,2,2,-triclor-1-(8-teofilinilhidrazino)-etanolului (TH-1506)

Gh. Dănilă, M. Nechifor

Disciplina de Chimie Farmaceutică, Facultatea de Farmacie, I.M.F. Iaşi

Selectivitatea de acţiune faţă de aparatul cardiovascular, conferită prin introducerea în poziţia 8-a 1,3-dimetilxantinei a grupării — $NH\text{-}NH_2$ ne-a determinat să urmărim modul în care grefarea de radicali organici la această grupare influenţează proprietăţile farmacotoxicologice. În acest sens au fost sintetizaţi mai mulţi derivaţi ai 8-hidrazinoteofilinei, dintre care, în urma screening-ului farmacotoxicologic efectuat, am reţinut 2, 2, 2-triclor-1-(8-teofilinilhidrazino)-etanolul (TH-1506) al cărui proprietăţi farmaco-toxicologice le prezentăm în această lucrare.

MATERIAL ŞI METODĂ

Sinteza 2,2,2-triclor-1-(8-teofilinilhidrazino)-etanolului (TH-1506) a fost realizată după o tehnologie originală, brevetată (4).

Toxicitatea acută, exprimată în valori ale DL_{50} (mg/kg) s-a determinat pe şoareci şi şobolani, la administrare *per os* şi intraperitoneal. S-au folosit şoareci albi, de ambele sexe, în grtutate de 18—22 g, crescuţi în condiţiile obişnuite de laborator. Loturile de şoareci, constituite din cîte 10 animale, li s-au administrat doze cuprinse între 325 şi 425 mg/kilocorp. Volumul injectat i.p. a fost de 20 ml/kilocorp, indiferent de doză. Animalele au fost observate în primele 4 ore după injectare şi apoi zilnic timp de 5 zile.

Determinarea toxicităţii acute la şobolani s-a efectuat pe şobolani Wistar de ambele sexe, în greutate de 140—180 g, constituiţi în loturi a cîte 10 animale, crescuţi în condiţii obişnuite de laborator. Dozele administrate i.p. au fost cuprinse între 200 şi 400 mg/kg, volumul injectat fiind de 10 ml/kilocorp, indiferent de doză. În cazul administrării orale cu sonda endogastrică, volumele administrate n-au depăşit 0,5 ml pentru şoareci şi 2 ml pentru şobolani. Animalele au fost observate imediat după injectare timp de 4 ore şi apoi zilnic, timp de 5 zile.

Datele obţinute au servit la stabilirea toxicităţii acute printr-o metodă statistică, care foloseşte probitul şi ponderea ($p = 0{,}05$) (tabelul I).

Testarea acțiunii compusului TH-1506 la nivelul aparatului cardio-vascular s-a determinat pe câini de ambele sexe, cu greutăți cuprinse între 9 și 16 kg, anesteziați cu cloraloză. După anesteziere, una dintre carotide a fost canulată, variațiile presiunii arteriale înregistrîndu-se prin metoda sîngerîndă, printr-un sistem mecano-mecanic. Rezultatele au fost înscrise cu o peniță sensibilă pe un cilindru inscriptor.

Acțiunea asupra aparatului respirator a fost urmărită pe aceleași animale. Pentru înscrierea mișcărilor respiratorii s-a utilizat un sistem de traducere mecanomecanic.

Tabelul I

Animalul de experiență	*Calea de administrare*	*Valorile DL_{50} (mg/kg)*
șoarece	p.o.	487
	i.p.	403,7 (380,3—428,6)
șobolan	p.o.	480
	i.p.	283,7 (248,5—328,0)

Influența compusului TH-1506 asupra activității cardiace a fost urmărită electrocardiografic și electrocardioscopic.

În toate determinările s-a lucrat cu o soluție apoasă de compus TH-1506.

Pentru investigarea mecanismului farmacologic de acțiune a compusului TH-1506 s-au utilizat următoarele substanțe :

— atropină (Atropină sulfurică^R, Galenica) 1 mg/kg ;
— propranololul (Propranololul^R, IMB) 0,1 mg/kg ;
— tolazolin (Tolazolin^R, Terapia) 0,1 mg/kg ;
— haloperidol (Haloperidol^R Richter) 0,1 mg/kg.

Activitatea pe musculatura netedă digestivă s-a efectuat pe ileon izolat de șobolan. S-a lucrat pe un lot de 10 animale de ambele sexe, cu greutăți cuprinse între 170 și 210 g, crescute în condiții obișnuite de laborator. Animalele nu au avut restricții la apă și sare și au fost alimentate obișnuit. Testările s-au efectuat în baie de organ de 10 cm^3 în care s-a introdus un ser Tyrode modificat. S-a lucrat la 37°C lichidul din baie fiind aerat permanent. Compusul TH-1506 a fost solvat într-un ser similar cu cel din baie. Contracțiile musculare au fost înregistrate mecanic cu o peniță sensibilă pe un cilindru inscriptor.

Pentru investigarea mecanismului de acțiune a compusului TH-1506 s-au utilizat :

— acetilcolina (Acetilcolina^R, Richter) 1 μg/ml ;
— $PGF_{2\alpha}$ (Enzaprost^R, RPU) 0,2 μg/ml.

S-a studiat acțiunea compusului TH-1506 pe musculatura netedă uterină de șobolancă și cobăiță negravide. S-a lucrat pe 15 uterе izolate de șobolancă și pe 5 uterе izolate de cobăiță. Șobolancele au avut greutăți cuprinse între 150 și 210 iar cobăițele între 280 și 360 g. Animalele au fost crescute în condiții obișnuite de laborator. S-a lucrat în condițiile menționate pentru testările pe ileon izolat de șobolan.

Pentru producerea contracției uterine s-au utilizat :
— pilocarpina (Pilocarpină^R, Galenica) 3 μg/ml
— oxitocină (Oxiton^R, Biofarm) 0,05 UI/ml ;
— maleat de ergometrină (Ergomet, Biofarm) 1 μg/ml
— $PGF_{2\alpha}$ (Enzaprost^R, RPU) 0,1—0,2 μg/ml.

Acțiunea antiinflamatoare s-a testat față de edemul inflamator provocat pe laba de șobolan cu drojdie de bere. S-a lucrat pe două loturi a cîte 10 șobolani cu greutăți cuprinse între 160 și 210 g. Unul dintre loturi a servit drept martor, iar al doilea a fost injectat intraperitoneal cu compusul TH-1506. Edemul a fost produs prin adminstrarea subcutanată, în partea lipsită de păr a labei șobolanului, a unei cantități de 0,2 ml suspensie drojdie de bere 20% în apă. Volumul labei șobolanului a fost determinat pletismometric prin introducerea labei șobolanului într-un rezervor cu mercur. La toate animalele s-a făcut o determinare inițială a volumului labei animalului.

Compusul TH-1506 a fost administrat intraperitontal în doze de 60 mg/kg imediat după producerea edemului inflamator. Citirea volumului labei cu edem din ambele loturi de animale s-a făcut la 45 minute, 3 ore și 24 ore. Datele au fost interpretate statistic.

Pentru testarea acțiunii pe SNC s-a practicat testul *„open field"*. S-a lucrat pe loturi a cîte 20 șobolani adulți de ambele sexe, cu greutăți cuprinse între 160 și 180 g, crescuți în condiții obișnuite de laborator. Primul lot a fost martor iar cel de al doilea a primit cu 60 minute înainte de testare, intraperitoneal 45 mg/kg din compusul TH-1506. S-au urmărit numărul de traversări, toalete, ridicări, explorări și defecații. Rezultatele obținute au fost interpretate statistic prin testul Student.

A fost urmărit efectul compusului TH-1506 asupra catatoniei provocate la șobolan. S-a lucrat pe două loturi de cîte 10 șobolani albi, cu greutăți cuprinse între 150 și 160 g, crescuți în condiții obișnuite de laborator. Primul lot a fost considerat martor, iar al doilea a primit intraperitoneal 60 mg/kg compus TH-1506. Catatonia a fost produsă la ambele loturi prin administrare intra-peritoneal de haloperidol 6 mg/kg. Aprecierea intensității acțiunii catatonigene s-a făcut urmărind timpul cît șobolanul rămîne cu labele anterioare pe fața superioară a unui cub metalic cu latura de 7 cm. În cazul cînd animalul nu a stat de loc cu labele pe fața superioară a cubului s-a acordat nota zero. Dacă animalul a stat între 0 și 15 secunde s-a acordat nota 1, pentru 15—30 secunde nota 2 peste 30 secunde nota 3. Compusul TH-1506 a fost administrat la lotul de testat imediat după ce s-a injectat haloperidol, dar în injecții separate. Aprecierea gradului de catatonie s-a făcut la 75 și 120 minute. Rezultatele au fost interpretate cu testul Student.

REZULTATE

Toxicitatea acută, determinată la șoarece și șobolan, la administrare p.o. și i.p., exprimată în valori ale DL_{50} mg/kg, este prezentată în tabelul I.

La testările efectuate pe aparatul cardiovascular s-a constatat că derivatul TH-1506 în doze cuprinse între 7 și 15 mg/kg determină o scădere semnificativă atît a presiunii sistolice, cît și a celei diastolice. Scăderea tensională o dată instalată este de lungă durată, depășind două ore și 30 minute.

Administrarea de atropină, propranolol, tolazolin și haloperidol, cu 15—20 minute înaintea administrării compusului TH-1506 nu modifică răspunsul depresor vascular al compusului studiat.

Frecvența respiratorie este crescută cu 25—30% iar amplitudinea respiratorie cu 10—20%. Respirația rămîne ritmică.

Electrocardiografic și electrocardioscopic se constată apariția unei tahicardii sinusale în momentul scăderii tensionale rapide. După stabilizarea tensiunii arteriale la valori mai reduse efectul tahicardizant dispare. Nu apar aritmii sau tulburări de morfologie a complexelor electrocardiografice.

La concentrațiile testate compusul TH-1506 deprimă contracțiile peristaltice ileale. La concentrații de 40—50 μg/ml deprimă ușor și tonusul ileal.

Amplitudinea și durata contracției ileale stimulate de acetilcolină, pilocarpină și $PGF_2\alpha$ este deprimată de TH-1506. După îndepărtarea compusului TH-1506 comportamentul musculaturii netede revine la normal.

Testările efectuate pe musculatura netedă uterină au arătat că TH-1506 în concentrații de 40—50 μg/ml deprimă peristaltica uterină.

Contracția uterină dată de oxitocină, maleat de ergometrină și $PGF_2\alpha$ este diminuată ca amplitudine și durată de către compusul TH-1506.

Rezultatele obținute la testarea acțiunii antiinflamatoare sînt prezentate în tabelul II.

Tabelul II

Testarea acțiunii antiinflamatoare a compusului TH-1506

Animal nr.	*Lot martor*				*Lot tratat cu TH—1506*			
	Inițial	*La 45 min.*	*La 3 h*	*La 24 h*	*Inițial*	*La 45 min.*	*La 3 h*	*La 24 h*
1	19	44	46	41	20	34	38	41
2	21	42	44	44	18	30	36	37
3	22	36	45	38	18	25	35	33
4	22	37	40	43	18	28	36	37
5	23	39	43	42	18	35	35	43
6	24	41	43	47	19	35	39	43
7	20	38	42	44	16	23	29	40
8	19	35	43	43	17	25	27	32
9	21	46	50	51	19	24	32	36
10	19	36	38	40	18	17	33	44
Medie ±SD	21±1,76	39±3,85	43,4±325	43,3± 3,65	18±1,15	28,6±464	34±3,91	38,6± 4,24

— Valorile sînt exprimate în zecimi de ml.

După cum se observă din datele prezentate în tabelul II, compusul TH-1506 prezintă un slab efect antiinflamator.

În tabelul III sînt prezentate rezultatele testului „*open field*". Nu există un efect semnificativ statistic decît în ceea ce privește numărul de defecații. Rezultatele obținute au o împrăștiere mare, fapt ce face dificilă interpretarea datelor.

Compusul TH-1506 nu are acțiune semnificativă asupra catatoniei provocate de butirofenone (haloperidol). Rezultatele obținute sînt prezentate în tabelul IV.

Tabelul III

Acțiunea compusului TH-1506 asupra SNC prin testul „open-field"

Nr. animal	*Martor*					*Compus TH—1506*				
	Traversări	*Ridicări*	*Explorări*	*Toalete*	*Defecări*	*Traversări*	*Ridicări*	*Explorări*	*Toalete*	*Defecări*
1	0	0	2	2	0	2	1	1	1	2
2	0	0	3	0	0	2	0	0	0	0
3	6	2	3	4	0	3	0	3	0	0
4	2	2	4	2	0	0	0	1	0	0
5	2	0	1	4	0	10	4	8	0	1
6	1	2	4	4	3	8	6	6	0	0
7	1	2	1	2	1	4	0	2	0	0
8	3	1	5	1	0	8	1	6	3	1
9	2	7	7	3	2	8	4	3	6	0
10	1	1	1	2	2	2	0	2	3	0
11	2	2	3	1	3	1	4	3	5	0
12	2	0	2	2	3	5	6	5	6	0
13	4	6	4	2	0	1	5	6	4	0
14	4	6	3	2	0	4	6	8	4	0
15	4	7	7	2	0	1	0	6	1	0
16	2	3	1	3	0	0	1	3	2	1
17	0	4	3	1	4	0	2	3	2	1
18	0	4	3	1	4	0	2	3	2	1
19	1	1	2	1	1	0	1	3	3	0
20	4	5	4	3	0	2	2	4	3	0
Media ± SD	2,05 ± 1,98	2,75 ± 2,22	3,05 ± 1,67	2,15 ± 1,1	1,1 ± 1,41	3,05 ± 3,17	2,2 ± 2,2	3,75 ± 2,30	2,10 ± 1,83	0,25 ± 0,49

Tabelul IV

Influența compusului TH-1506 asupra catatoniei date de haloperidol

Animal nr.	*Lot martor*		*Lot tratat cu TH—1506*	
	75 minute	*120 minute*	*75 minute*	*120 minute*
1	3	3	2	3
2	1	2	3	3
3	3	3	3	3
4	3	3	3	2
5	1	1	3	3
6	3	3	3	3
7	2	2	2	3
8	2	3	3	2
9	3	3	3	3
10	3	3	3	3
Medie ± SD	2,40±0,84	2,60±0,70	2,7±0,49	2,8±0,42

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Derivații 1,3-dimetilxantinei ocupă un rol important în terapeutica aparatului cardiovascular și respirator (5, 7, 11, 13). În cercetările care se întreprind în această serie se urmărește obținerea de noi derivați superiori celor cunoscuți prin acțiunea farmacologică, selectivitate de acțiune, toxicitate scăzută, solubilitate în apă.

Noul derivat sintetizat și prezentat sub aspect farmaco-toxicologic se înscrie pe linia preocupărilor noastre mai vechi de sinteză și testări farmacologice a unor noi derivați ai 1,3-dimetilxantinei (1—3, 8—10). Compusul TH-1506 prezintă calități ce-l fac un posibil medicament pentru clinica umană.

Toxicitatea este relativ mică, indicele terapeutic fiind mare.

Compusul TH-1506 determină o scădere persistentă a tensiunii arteriale, atît sistolice, cît și diastolice, argumente ce vin în sprijinul utilizării acestui derivat în diferite tipuri de hipertensiune arterială.

TH-1506 manifestă acțiune de mărire a frecvenței și amplitudinii mișcărilor respiratorii, proprietăți ce ar putea fi de asemenea utile în unele situații din clinica umană.

Faptul că TH-1506 reduce tensiunea arterială simultan cu diminuarea tonusului și contracțiilor uterine face ca acest derivat metilxantinic să poată fi eventual utilizat în tratamentul eclampsiei și preeclampsiei.

Morfologia electrocardiografică nu a fost modificată de acest derivat.

Deoarece blocarea receptorilor α și β-adrenergici, muscarinici și dopaminergici nu influențează semnificativ efectul vasodepresor al compusului TH-1506, pledează pentru o acțiune musculotropă directă. Considerăm că nu poate fi exclus nici mecanismul de acțiune pe receptorii adenozinici, demonstrat pentru acțiunea altor derivați metilxantinici, pe musculatura respiratorie (6, 12).

Influența pe SNC a compusului TH-1506 nu pare a fi deosebită, dar reducerea numărului de defecații la testul *„open-field"* ar putea semnifica un efect anxiolitic, eventual corelat cu reducerea peristalticii intestinale.

Ipoteza că TH-1506 nu acționează asupra receptorilor dopaminergici este confirmată de faptul că acțiunea butirofenonelor, cum este haloperidolul, asupra receptorilor dopaminici, în urma căreia se instalează catatonia nu este influențată de acest derivat.

Antagonizarea acțiunii contractante pe musculatura netedă a prostaglandinei $F_2\alpha$, substanță puternic bronhoconstrictoare, implicată alături de alte lipide biologic active în patogenia bronhoconstricției astmatice, ar putea semnifica posibilitatea utilizării predilecte a compusului TH-1506 la hipertensivii cu astm bronșic sau bronșită astmatiformă.

Testările privind caracterizarea farmaco-toxicologică a compusului TH-1506 nefiind încheiate, rezultatele pe care le-am prezentat în această lucrare constituie doar o parte din eforturile de a realiza un nou medicament activ vascular și respirator.

BIBLIOGRAFIE

1. COJOCARU Z., DĂNILĂ GH., NECHIFOR M., ALEXANDRESCU G. — Al VIII-lea Congres Național de Farmacie, București, 1984.
2. DĂNILĂ GH., NECHIFOR M. — Practica farmaceutică, Ed. Medicală, București, 1963, p. 21.
3. DĂNILĂ GH., NECHIFOR M. — *Rev. med. chir.-Iași*, 1983, 87, p. 275.
4. DĂNILĂ GH., NECHIFOR M., COJOCARU Z., ALEXANDRESCU G., DORNEANU V. — Brevet R.S.R., nr. 86164.
5. DOBRESCU D. — Farmacoterapie, Ed. Medicală, București, 1981.
6. FREDHOLM B. I. — *Europ. J. Resp. Dis.*, 1980, 61 (Suppl), 109.
7. GOODMAN L. S., GILMAN A. — The Pharmacological Basis of Therapeutics, Sixth Editions, MacMillan Company, New York, Toronto, Londra, 1980, p. 592.
8. NECHIFOR M., DĂNILĂ M. — Simpozionul de Farmacodinamie, Timișoara, 1983, p. 214.
9. NECHIFOR M., DĂNILĂ GH. — *Farmacia (Buc.)*, 1983, 2, 83.
10. NECHIFOR M., DĂNILĂ GH. — Comunicare la Sesiunea Științifică a I.M.F., Iași, 1.XII.1983.
11. NEGOIȚĂ C., VLAICU R., DUMITRAȘCU D. — Clinica medicală, Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1983, p. 31.
12. OLSSON R. A., DAVIS C. J., KHOURI E. M., PATTERSON R. E. — *Circ. Res.*, 1976, 39, 93.
13. PĂUN R. (sub red.) — Terapeutica medicală, vol. III, Ed. Medicală, București, 1983.

Articol intrat în redacție la 5.XI.1985.

Indicele de clasificare : 615.711.64—015—092.259

RECENZIE

RODILEMID[R] PRODUS ORIGINAL ROMÂNESC PENTRU TRATAMENTUL HERPESULUI SIMPLEX ȘI AL HERPESULUI ZOSTER — INFORMAȚII PRELIMINARE

R. Dinu, I. Dinu

Edit. Centrala Industrială de Medicamente, Cosmetice, Coloranți și Lacuri, București, 1985

Chelatoterapia, terapia cu substanțe chelatante, deschide căi noi de tratament al unor maladii, dintre care cele de origine virală sînt în prezent indicațiile majore ale produsului românesc Rodilemid, un complex de substanțe chelatante, E.D.T.A. de sodiu și calciu și cisteină, la care se adaugă gluconat de calciu cu rol dublu, chelator și sursă de ioni de calciu.

Prin sechestrarea (chelarea) ionilor metalici, implicați în multiplicarea virală, preparatul are certe proprietăți antivirale. În plus, Rodilemidul a dovedit efecte antiinflamatoare, imunomodulatoare și trofice, care îl pot recomanda în bolile inflamatoare imunodepresive. Studiile preclinice și clinice, prezentate în lucrare, scot în evidență inocuitatea și toleranța produsului, atît la adulți, cît și la copii. Sînt prezentate în lucrare studiile toxicologice, studiile biochimice, mutagenitatea și embriotoxicitatea, precum și o seamă de cercetări farmacologice.

După cum reiese din considerentele prezentate de autori, „noul medicament — Rodilemid — constituie un progres considerabil în terapia bolii herpetice : zona zoster și herpes simplex cu toate localizările lor (cutanate, la nivelul mucoaselor, nervoase și oculare). Efectele terapeutice ale produsului Rodilemid[R], confirmate clinic și experimental, sînt certe și spectaculoase".

Silvia Chereches

Acțiunea antispastică in vitro a unor substanțe de natură sesquiterpenică izolate din Petasitas kablikianus Tausch

Aurelia Cristea

Disciplina de Farmacodinamie, Facultatea de Farmacie, I.M.F., București

REZUMAT *Autoarea a cercetat acțiunea antispastică* in vitro *pe duoden de șobolan pentru 5 sesquiterpene de tip eremofilanic izolate din specia* P. kablikianus Tausch.

Testarea a fost efectuată comparativ cu extractul de P. kablikianus din care au fost izolate substanțele respective. *La doza 11 µg/ml baie, extractul de* P. kablikianus *a redus amplitudinea contracției indusă prin* Ba^{+2}, *cu 49,6%. La aceeași doză, substanțele notate* K_1, K_2, K_3, K_4 *și* K_5 *au produs o reducere medie, respectiv de: 58,7; 59,4; 74,6; 79,9; 12,8%.*

Plante medicinale
Extracte
Antispasmodice
Experiențe in vitro

Cu toate că din speciile genului *Petasitas* au fost izolate numeroase sesquiterpene de tip eremofilanic, din punct de vedere farmacologic au fost testate numai petazina, izopetazina, S-petazina și izo S-petazina, izolate de A. Aebi (1) din specia *P.hybridus* (L.) sin. *P. officinalis* — Moench. A. Stoll (6) a stabilit că aceste substanțe sînt principii activi cu remarcabile proprietăți spasmolitice.

În țara noastră, în cadrul genului *Petasitas*, specia *P.hybridus* (L) (exemplarele pure) reprezintă conform cercetărilor noastre numai cca 23%. Restul de 77% este reprezentat de celelalte specii : *P. kablikianus Tausch* (13%), *P.albus* (8%) și de hibrizi (56%) (3).

Utilizarea în terapeutică numai a speciei *P.hybridus*, în țara noastră, ar însemna ca o cantitate importantă de material vegetal să rămînă nevalorificată.

Avînd în vedere aceste aspecte, am considerat deosebit de util să cercetăm farmacodinamic unele sesquiterpene de tip eremofilanic izolate de noi din specie *P.kablikianus Tausch* (3, 4).

Metoda de izolare, precum și caracterizarea cromatografică și spectrală a acestor substanțe au fost prezentate în cadrul unui alt articol (4). În articolul de față prezentăm numai testarea farmacodinamică.

METODA

Am cercetat acțiunea antispastică *in vitro* pe duoden de șobolan, pentru 5 substanțe izolate de noi din specia *P.kablikianus Tausch* și notate K_1, K_2, K_3, K_4 și K_5.

Am utilizat tehnica Magnus. Agentul contracturant a fost Ba^{+2}, în concentrație de 100 µg/ml baie. Latența de acțiune antispastică a fost de 2 minute.

Testarea substanțelor izolate s-a efectuat comparativ cu extractul de *P.kablikianus*, din care au fost izolate. Ca dizolvant a fost utilizat dimetil sulfoxidul (2, 5).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Cele 5 substanțe izolate de noi din extractul de *P.kablikianus* au prezentat acțiune antispastică pe duodenul izolat de șobolan, față de acțiunea contracturantă a ionilor Ba^{+2}.

Extractul de *P.kablikianus* a redus amplitudinea contracției cu 49,6%, la doze de 11 µg/ml baie, această doză reprezentînd DE_{50} pentru extract.

La aceeași doză de 11 µg/ml baie, K_1 și K_2 au produs o reducere medie respectiv de 58,7 și 59,4%, K_3 și K_4 de 74,6 și 79,9%, iar K_5 numai de 12,8% (tabelul I).

Tabelul I

Acțiunea spastică *in vitro* a substanțelor izolate din extractul de *P.kabliktanus*, testată față de B^{+2} pe deoden de șobolan

*Produsul testat**	*Extr. de P. kablik.*	K_1	K_2	K_3	K_4	K_5
% de reducere a amplitudinii contracției (media/10)	49,6	58,7	59,4	74,6	79,9	12,8
e ±	3,8	4,9	5.9	1,3	1,4	0.9
p <		0,2	0,3	0,001	0,001	0,001

Putem considera că două dintre substanțele izolate (K_3 și K_4) sînt antispastice mai active decît extractul ($p<0,001$), două (K_1 și K_2) sînt aproximativ la fel de active și numai una (K_5) este mult mai puțin activă ($p<0,001$).

BIBLIOGRAFIE

1. AEBI A., WAALER T., BÜCHI J. — *Pharm. Weekbland*, 1958, 93, 397—406.
2. ANCLAIR M., THEVENOT R. — *C. R. Sea. Soc. Biol. Fr.*, 1964, 158, 1 857—1 859.
3. CRISTEA-CICOTTI AURELIA — Teză de doctorat, I.M.F. — București, 1974.
4. CRISTEA AURELIA, CONTZ O., PALIBRODA N. — *Farmacia (Buc.)* 1978, 2, 115—119.

5. MARTIN DIETER, HANTHAL G. HERMANN — Dimethylsulfoxid, Berlin, 1971, *44*, 44—49, 446—450.
6. STOLL A., MORF R., RHEINER A., RENZ J. — *Experientis*, 1956, 12, 360.

Articol intrat în redacție la 5.II.1986.

Indicele de clasificare : 615.32—014.14—017.82—092.254

SUMMARY

Aurelia Cristea — THE IN VITRO ATISPASTIC EFFECT OF CERTAIN SUBSTANCES OF SESQUITERPENIC ORIGIN ISOLATED FROM PETASITAS KABLIKIANUS TAUSCH

The author has investigated the *in vitro* antispastic effects on the rat duodenum, of 5 sesquiterpens of the eremophyllanic type isolated from *P.Kablikianus Tausch*. The testing was done comparatively with the *P.Kablikianus* extract from which the respective substances were isolated. At a concentration of 11 µg/ml the extract of *P.Kablikianus* reduced the amplitude of contraction induced by Ba^{+2} by 49.6%. At the same concentration substances noted by K_1, K_2, K_3, K_4, and K_5 reduced the contraction by 58.7%, 59.4%, 74.6%, 79.9% and 12.8% respectively.

РЕЗЮМЕ

Аурелия Кристя — АНТИСПАСМАТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ИН ВИТРО НЕКОТОРЫХ ВЕЩЕСТВ СЕСКВИТЕРПЕНОВОЙ ПРИРОДЫ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ PETASITAS KABLIKIANUS TAUSCH

На двенадцатиперстной кишке белых крыс автор исследовал антиспастическое действие *ин витро* пяти сесквитерпенов эремофиланного типа, выделенных из вида *P. KABLIKIANUS TAUSCH*

Проба производилась сравнительно с экстрактом *P. KABLIKIANUS*, из которого были выделены соответствующие вещества.

При дозе равной 11 мг/мл/ванна, экстракт *P. KABLIKIANUS* уменьшил амплитуду сокращения, обусловленного BA^{+2}, на 49,6%. При той же дозе, вещества, обозначаемые символами K_1, K_2, K_3, K_4 и K_5, обусловили следующее соответственно среднее снижение: 58,7; 59,4; 74,6; 79,9; 12,8%.

REFERATE

INTERACȚII MEDICAMENTOASE. **III.** FORMAREA NITROZAMINELOR DIN SUBSTANȚE TERAPEUTICE. FORMAREA N.N.P., PROPRIETĂȚILE MUTAGENICE ȘI EVALUAREA SIGURANȚEI CLORHIDRATULUI DE PROPRANOLOL CU PRIVIRE LA FORMAREA INTRAGASTRICĂ DE N-NITROSOPROPRANOLOL ÎN CONDIȚII EXISTENTE LA PACIENȚI Raisfelde Dause I. H., Chen. J., *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1983, 225, 3, 713—719. Rezumat din : *Excerpta Medica. Toxicology*, 1984, 3, 6, 52, 236 (1 249)

Urmînd o lucrare anterioară, autorii au urmărit posibilitățile de formare a N.N.P. în sucul gastric, în condițiile unor concentrații de propranolol și nitrit echivalente celor din studiul anterior. S-au produs nivele similare de NNP, însă producerea crește cînd pH-ul a fost scăzut, iar cinetica formării nitrozaminei a fost diferită.

Concentrațiile de nitrit endogen în 22 de probe de lichid gastric uman au fost sub concentrația minimă (10^{-5}M) necesară pentru producerea unor nivele detectabile de N.N.P. Doze terapeutice maxime ale propranololului (10^{-2}M) incubate cu izosorbid dinitrat (3,4 — 6,8 10^{-3}M) sau nitroglicerină (8,6 10^{-4}M) nu au dus la formarea unei cantități considerabile de N.N.P.

3—c. 2182

S-a concluzionat că este improbabil ca N.N.P. să se formeze în condiţiile normale prezente în stomacul pacienţilor. În plus, în cazul în care N.N.P. se formează în circumstanţe excepţionale acest compus este improbabil să fie carcinogen.

Referitor la posibila formare a nitrozaminelor în cursul dizolvării medicamentului în stomac, terapia pe lungă durată cu clorhidrat de propranolol pare să fie inofensivă.

Silvia Chereches

INTERACŢII MEDICAMENTOASE. II. FORMAREA NITROZAMINELOR DIN SUBSTANŢE TERAPEUTICE. PROPRIETĂŢILE ŞI CINETICA FORMĂRII N-PROPRANOLOLULUI DIN NITRIT ŞI AMINA SECUNDARĂ A MOLECULEI CLORHIDRATULUI DE PROPRANOLOL, Chen J., Raisfeld Dause I. H., *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1983, 225, 3, 705—712. Rezumat din Excerpta Medica Toxicology, 1984, 3, 6, 52, 236 (1 248).

Nitrozaminele sînt generate în prezenţa acidului clorhidric printr-o reacţie între amină şi nitriţi. Numeroase nitrozamine sînt cancerigene şi foarte multe medicamente conţin grupe amine potenţial nitrosabile. Blocanţii betaadrenergici, care au astfel de grupe aminice, sînt frecvent prescrişi şi sînt administraţi pe întreaga viaţă la unii pacienţi, însă inocuitatea lor, în condiţiile formării intragastrice a nitrozaminelor nu a fost stabilită. Autorii şi-au propus să stabilească riscul potenţial în cazul formării endogene a nitrozaminei în stomac la pacienţii supuşi unui tratament de lungă durată cu clorhidrat de propranolol.

S-a sintetizat nitrozamina propranololului — N-nitrosopropranololul (N.N.P.) şi s-a determinat stabilitatea sa în condiţii experimentale variate. S-au determinat prin cromatografie lichidă de înaltă presiune nivelele de N.N.P. detectîndu-se un minim de 7×10^{-11} moli în prezenţa unor cantităţi mari de medicament, care nu a reacţionat.

La temperatura de 37°C, în mediu de acid clorhidric, pH-ul 3 reprezintă pH-ul optim de formare a N.N.P. care reprezintă condiţii similare celor din stomacul uman. În condiţii optime în acid clorhidric, concentraţia minimă de nitrit necesară pentru producerea unor cantităţi detectabile de N.N.P. a fost de 10^{-5} M.

Silvia Chereches

Cercetări privind tratamentul encefalomielitei alergice experimentale (E.A.E.)

D. Dobrescu, Aurelia Cristea, Elimane Ela Mariko

Laboratorul de Farmacodinamie, Facultatea de Farmacie I.M.F., București

REZUMAT *Autorii experimentează, pe șobolani, eficacitatea acetazolamidei și rongalitei, în tratamentul encefalomielitei alergice experimentale (E.A.E.). Rezultatele pozitive confirmă ipoteza de lucru.*

Acetazolamidum
Encefalomielită alergică
Experiment

Subiectul abordat se află în preocuparea lumii contemporane de specialitate, constituind una dintre problemele actuale importante ale neuropatologiei.

E.A.E. (Encefalomielita alergică experimentală) este singurul model patologic reproductibil pe animalele de experiență, pentru afecțiunile umane demielinizante, inflamațiile de natură neinfecțioasă ale sistemului nervos, precum și pentru formele acute ale sclerozei în plăci (1, 13, 14).

Încercările de tratament a E.A.E. au fost numeroase, substanțele și procedeele utilizate fiind dintre cele mai variate (4, 7, 9, 16).

Actualmente încă nu se poate vorbi de o metodă de tratament cu eficacitate certă în E.A.E., metodă care să constituie o soluție pentru terapeutica bolilor demielinizante umane.

Din aceste considerente, ne-am propus să cercetăm eficacitatea în prevenirea sau suprimarea E.A.E. a următoarelor substanțe neexperimentate pînă în prezent în acest scop : acetazolamida (inhibitor specific al anhidrazei carbonice, cu acțiune deprimantă la nivelul SNC) și rongalita (substanță cu proprietăți reducătoare energice, utilizată ca antidot în intoxicații cu substanțe oxidante).

METODĂ

1. *Inducerea E.A.E.* (5, 12)

E.A.E. a fost reprodusă la șobolanii albi masculi de aproximativ 100 g. Ca antigen encefalitogen am folosit o suspensie de țesut nervos

(creier și măduvă de șobolan) (1 g) asociat cu adjuvant Freund complet (Difco Laboratoires, Detroit, Michigan S.U.A.) (3 ml) în ser fiziologic (3 ml).

Șobolanii au fost inoculați i.p., cu o doză unică de 1 ml antigen encefalitogen/100 g corp.

2. *Urmărirea simptomelor și letalității* (2, 5)

Am urmărit zilnic, timp de 2 săptămîni, la fiecare șobolan, simptomele E.A.E., caracterizate prin următoarele tulburări neurologice :

	grad E.A.E.
— deficiență de ordin senzorial și motor la nivelul cozii	
— disfuncția sfincterelor	2
— deprimarea reflexului de redresare	3
— paralizie posterioară	4
E.A.E. — grad maxim =	10

Am notat timpul la care apar aceste simptome, precum și timpul de supraviețuire și letalitatea.

3. *Tratamentul*

Am tratat zilnic loturi de cîte 10 șobolani, cu următoarele substanțe și doze :

lotul 1 — apă distilată
lotul 2 — acetazolamidă — 100 mg/kilocorp, oral ;
lotul 3 — rongalită — 10 mg/kilocorp, i.p.

REZULTATE (tabelul I)

Lotul martor a prezentat tulburări neurologice grave (inclusiv paralizia trenului posterior) încă din ziua a 5-a de la injectarea antigenului, gradul maxim de gravitate al E.A.E. înregistrat fiind 8,25 (media pe lot). Letalitatea maximă a fost de 100% în ziua a 7-a.

Acetazolamida a redus semnificativ gradul tulburărilor neurologice ale E.A.E., la maxim 1, față de gradul 8,25 la lotul martor (reducere 88%), iar letalitatea la 0%.

Rongalita a diminuat de asemenea semnificativ gradul de gravitate al E.A.E. la maxim 1,5 (reducere cu 82% față de lotul martor), iar letalitatea de 0%.

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Șobolanii din toate loturile tratate au prezentat o simptomatologie redusă, cu un grad redus de tulburări neurologice. Nu s-a înregistrat letalitate.

Mecanismele de acțiune probabile (presupuse de noi în ipoteza de lucru) ar fi :

a) Inhibiția specifică a anhidrazei carbonice cerebrale prin acetazolamidă.

Tabelul I

Gravitatea E.A.E și letalitatea

Ziua de la inoculare	Grad mediu E.A.E. / Letalitate %					
	Lot martor		Acetazolamidă		Rongalită	
1		—		—		—
2		—				—
3	1,2		0,4		0	
		0		0		0
4	5,8		0		1,2	
		20		0		0
5	8,25		0,2		1,5	
		60		0		0
6	8,00		0,2		0,75	
		80		0		0
7	—		0,6		0,75	
		100		0		0
8			0		0,5	
				0		0
9			0,6		0,75	
				0		0
10			1		0,25	
				0		0
11			0,4		0	
				0		0
12			0		0	
				0		0
13			0		0	
				0		0
14			0		0	
				0		0

Se știe că histamina activează anhidraza carbonică (10). Enzima activată stimulează hidratarea bioxidului de carbon, ceea ce duce la creșterea ionilor de hidrogen și, prin aceasta, la mărirea permeabilității

membranelor, cu accentuarea fenomenelor inflamatorii. Efectul este sinergic cu al histaminei, posibil este chiar unul din mecanismele intime prin care histamina crește permeabilitatea membranelor. Ca ipoteză de lucru am utilizat acetazolamida, pentru a inhiba anhidraza carbonică și a întrerupe lanțul patogenic menționat mai sus. Rezultatele noastre confirmă justețea ipotezei ;

b) Intervenția în procesele de oxidoreducere celulare cerebrale prin rongalită.

Se cunoaște că în E.A.E. există un dezechilibru în activitatea enzimelor redox din SNC (5, 6, 15).

În concluzie, substanțele cercetate de noi în tratamentul E.A.E. la șobolan au avut eficacitate evidentă, intervenind direct în procesele metabolice ale celulei nervoase (3, 8, 11).

BIBLIOGRAFIE

1. ALVORD E. C., MAGEE K. R., KIES M. W., GOODSTEIN N. P. — *J. Neuropath. exper. Neurol.*, 1959, *18*, 3, 442—446.
2. ALVORD E. C., KIES M. W. — *J. Neuropath. exper. Neurol.*, 1959, 18, 3, 447.
3. ALVORD E. C. — *Ann. N. Y. Accad. Sci.*, 1965, 122, 245.
4. ALVORD E. C., SHAW C., M. ; KIES M. W. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1965. 122, 333—345.
5. ANGHELESCU N. — Teză de doctorat, Fac. de Medicină Veterinară, București, 1976, p. 10—80.
6. BENETATO G., GABRIELESCU E., PARTENIE L., BOROȘ I., BORDELEANU A. — Studii și cercetări de fiziologie, 1960, 5, 9—27.
7. BOROȘ I., BORDELEANU A., GABRIELESCU E. — Studii și cercetări de fiziologie, 1968, *13*, 5, 409—421.
8. CAMPBELL R., GOOD R. A. — *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1950, 63, 298—310.
9. CAMPBELL R. — *Fed. Proc.*, 1965, 24, 692.
10. DOBRESCU D. — *C. R. Soc. Biol.*, 1966, 160, 717.
11. FESZT T. — Teză de doctorat, I.M.F., Tg. Mureș, 1970.
12. MAROS T., LAZĂR I., KOVACS V. — Studii și cercetări de neurologie, 1965, 10, 519—524.
13. MISKOLCZY D., KELEMEN I., KESZT T., GYERGYAY F. — *Rev. Roum. Neurol.*, 1960, *3*, 1, 115—123.
14. MISKOLCZY D., FESZT T., GYERGYAY F. — *St. Cerc. Neurol.*, 1964, 9, 197—214.
15. SARAGEA M., CLOPOTARU M., ROTARU N., NEGRU T., VLĂDUȚIU A. — Arch. Union Med. Balk., 1967, *1*, 4—5, 417—426.
16. WÜTHRICH R., RIEDER N. P., RITZEL G. — *Experientia*, 1963, 19, 621.

Articol intrat în redacție la 13.XI.1985.

Indicele de clasificare : 615.778.25 Diamox—06 :616.832—002—056.3—092.9

SUMMARY

D. Dobrescu, Aurelia Cristea, Elimane Ela Marico — STUDIES ON THE TREATMENT OF EXPERIMENTAL ALLERGIC ENCEPHALOMYELITIS.

The authors have carried out experiments on rats, in which they investigated the efficiency of acetazolamide and of rongalite in the treatment of experimental allergic encephalomyelitis. The positive results confirmed the working hypothesis.

Studii experimentale şi clinice cu „Adenostop"

P. Petcu, Ecaterina Andronescu, E. Bordaş, Viorica Filipaş, G. Petrişor

Institutul de Medicină şi Farmacie şi Institutul de Igienă şi Sănătate Publică, Cluj-Napoca

REZUMAT *S-a studiat acţiunea „Adenostop"-ului asupra prostatei la şobolani albi, prin administrare orală de 0,5 ml soluţie de 40% Adenostop, timp de 45 zile, constatîndu-se o scădere semnificativă a greutăţii prostatei, cu modificări histologice care confirmă această scădere.*

Din cercetările clinice întreprinse cu „Adenostop" reiese că medicamentul are efecte bune în 88% din cazurile de adenom prostată tratate.

„Adenostop"-ul, pe lîngă efectele sale favorabile asupra adenomului de prostată, mai are şi proprietatea de a reţine în mod selectiv electroliţii protectori ai miocardului (K^+, Mg^{+2}), datorită cărora i se poate atribui efectele favorabile asupra aparatului cardiovascular.

Toleranţa „Adenostop"-ului este foarte bună chiar şi atunci cînd se folosesc doze mari şi de lungă durată (6—18 luni), neînregistrîndu-se nici o intoxicaţie şi nici o reacţie adversă.

Rezultatele experimentale şi clinice relevă faptul că „Adenostop"-ul acţionează direct asupra prostatei, fără să fie excluse şi alte mecanisme de acţiune indirectă.

Plantele medicinale
Extracte
Prostata
Adenom
Experiment

Speciile de *Xanthium (X.italicum L., X.spinosum L.* şi *X.Strumarium L.)* cresc spontan prin locuri ruderale şi sînt considerate ca buruieni spinoase, greu de combătut. Ele au fost utilizate în medicina populară în tratamentul unor afecţiuni ale căilor urinare şi în special în „bolile de şezut" (prostată).

Inspiraţi din aceste date — medicina populară — în lucrarea de faţă ne-am propus studiul experimental şi clinic al „extractului fluid total" din aceste specii, denumit de noi „Adenostop", în tratamentul adenomului de prostată.

Cercetările fitochimice şi toxicologice (acute, cronice pe termen scurt — 120 zile şi pe termen lung — 360 zile), au relevat acţiunea anticongestivă, epitelizantă, cicatrizantă şi dezinfectantă asupra mucoaselor căilor urinare, precum şi lipsa totală a toxicităţii şi reacţiilor adverse a medicamentului „Adenostop".

MATERIAL ŞI METODĂ

În lucrarea de faţă am întreprins un studiu experimental şi clinic privind acţiunea „Adenostop"-ului asupra prostatei şi a adenomului de prostată.

Experienţele s-au efectuat pe 600 şobolani albi masculi cu greutatea corporală iniţială de 230±4 g alimentaţi standardizat (Institutul Cantacuzino) ţinuţi în condiţii de vivariu.

Extractul fluid total de *Xanthium species* — „Adenostop" s-a administrat zilnic per oral timp de 45 zile în doze de 0,5 ml din soluţia de 40%.

Animalele de experienţă au fost împărţite în 2 loturi :

1. lot tratat cu *Adenostop* (450 animale) ;
2. lot tratat cu ser fiziologic (150 animale).

După sacrificarea animalelor, s-a prelevat prostata fiecărui animal, care s-a cîntărit şi raportat la 100 g greutate corporală. După cîntărire prostata a fost fixată în formol 10%, iar secţiunile, de 7μ au fost colorate cu hematoxilină-eozină.

Pe lîngă aceste studii experimentale s-a întreprins un studiu ambulatoriu şi clinic cu acest medicament pe un lot de circa 1 500 bolnavi cu adenom de prostată, confirmat clinic.

Tratamentul la aceşti bolnavi a durat 6—18 luni, iar evaluarea rezultatelor s-au făcut după următoarele criterii :

— rezultate foarte bune, cu dispariţia totală a simptomelor subiective şi obiective.

— rezultate bune, cu dispariţia parţială a simptomelor clinice (1, rar 2, micţiuni nocturne).

— rezultate negative, cu persistenţa simptomelor.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

În toată perioada experimentărilor animalele au suportat bine tratamentul aplicat zilnic cu Adenostop.

Rezultatele obţinute în urma tratamentului cu acest medicament sînt redate în tabelul I.

Tabelul I

Greutatea animalelor şi greutatea prostatei la animale tratate cu Adenostop

Lotul	*Greutatea animalelor (în g)*	*Greutatea prostatei*	
		greutatea absolută (în g)	*greutatea mg/100 g*
I tratat cu Adenostop	230,0±3,5	306,4±12,7**	119,5±5,8**
II tratată cu ser fiziologic	230,0±5,5	341,0±10,6	142,5±6,5

** = scădere semnificativă ($p < 0,05$) faţă de martor

Aşa cum rezultă din tabel, după 45 zile de tratament cu Adenostop greutatea absolută a prostatei a prezentat o scădere semnificativă faţă de valorile obţinute la lotul martor (306,4 mg faţă de 341 mg).

Greutatea prostatei raportată la 100 g greutate corporală a fost de 119,5 mg per 100 g față de 142,5 mg/100 g, valoare găsită la lotul martor (fig. 1).

Examenul histologic al secțiunilor colorate cu hematoxilină-eozină a relevat o stromă mult redusă cu atrofia epiteliului, precum și dilatarea accentuată a acinilor, față de aspectul normal găsit la lotul martor (fig. 2, 3).

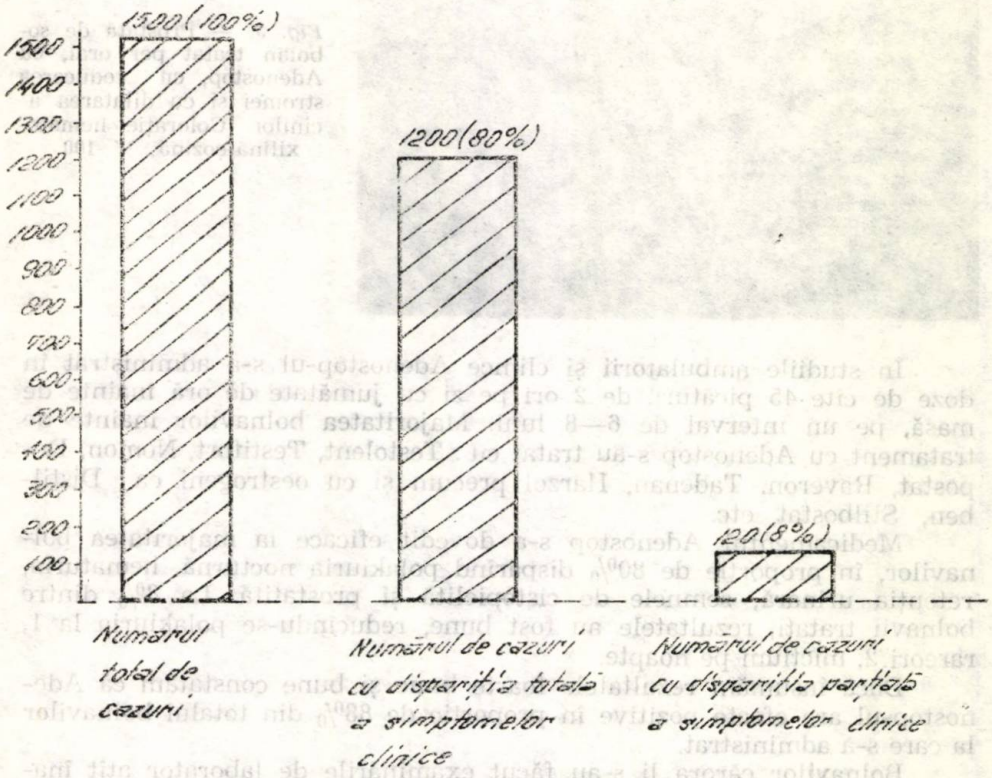


Fig. 1. — Eficiența tratamentului clinic cu Adenostop.

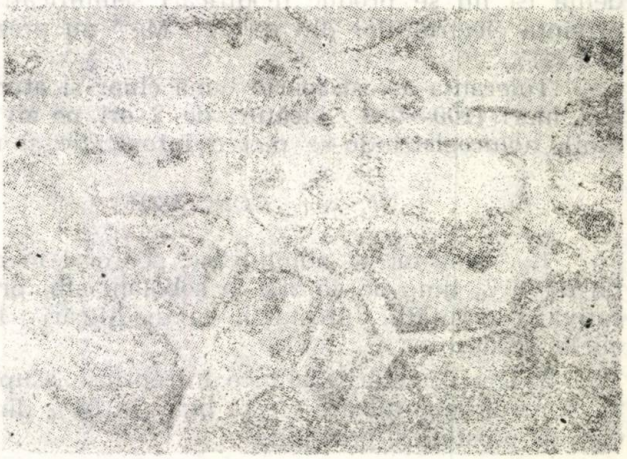


Fig. 2. — Prostată de șobolan martor tratat cu ser fiziologic. Colorație hematoxilină-eozină, × 100.

Pe baza rezultatelor obținute, putem afirma că Adenostop-ul luat în studiu acționează direct asupra prostatei, fără să fie excluse alte mecanisme de acțiune indirectă.

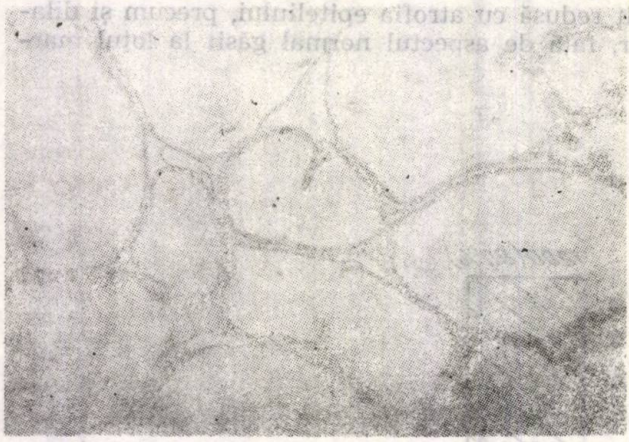


Fig. 3. — Prostată de șobolan tratat per oral, cu Adenostop, cu reducerea stromei și cu dilatarea acinilor. Colorație hematoxilină-eozină. × 100.

În studiile ambulatorii și clinice Adenostop-ul s-a administrat în doze de cîte 45 picături, de 2 ori pe zi cu jumătate de oră înainte de masă, pe un interval de 6—8 luni. Majoritatea bolnavilor înainte de tratament cu Adenostop s-au tratat cu : Testolent, Testifort, Nomon, Depostat, Raveron, Tadenan, Harzol precum și cu oestrogeni ca : Distilben, Stilbostat etc.

Medicamentul Adenostop s-a dovedit eficace la majoritatea bolnavilor, în proporție de 80% dispărînd polakiuria nocturnă, hematuria, retenția urinară, semnele de cistopielită și prostatită. La 8% dintre bolnavii tratați, rezultatele au fost bune, reducîndu-se polakiuria la 1, rareori 2, micțiuni pe noapte.

Dacă însumăm rezultatele foarte bune și bune constatăm că Adenostop-ul are efecte pozitive în proporție de 88% din totalul bolnavilor la care s-a administrat.

Bolnavilor cărora li s-au făcut examinările de laborator atît înainte, cît și după tratamentul cu Adenostop, rezultatele au scos în evidență că nu se produc modificări semnificative hematologice, iar în privința electroliților din ser K^+, Mg^{2+} au prezentat creștere semnificativă (4).

Toleranța a fost foarte bună chiar și atunci cînd s-au folosit doze mai mari (100—200 picături de 2 ori pe zi) și de lungă durată (18 luni), neînregistrîndu-se nici o intoxicație și nici o reacție adversă.

CONCLUZII

1. Adenostop-ul administrat per oral în doze de 0,5 ml din soluția de 40% timp de 45 zile la șobolani albi produce o scădere semnificativă a greutății prostatei, cu modificări histologice care confirmă aceste scăderi

2. Din cercetările clinice întreprinse asupra Adenostop-ului rezultă că medicamentul are efecte bune în 88% din cazurile tratate de adenom de prostată și prostatită.

3. Adenostop-ul determină reținerea selectivă a electroliților protectori ai miocardului K^+, Mg^{2+}, datorită cărora i se mai poate atribui efecte favorabile asupra aparatului cardiovascular.

4. Adenostop-ul este foarte bine tolerat de organismul uman și nu produce nici un fel de reacții adverse.

BIBLIOGRAFIE

1. PETCU P., ANDRONESCU ECATERINA, RADU A., BEDELEANU D., TĂRMURE CORNELIA, BORZA VICTORIA — Cercetări biochimice asupra speciei de *Xanthium spinosum L.* Rezultatele comunicărilor la al VII-lea Congres național de farmacie, București, 1979, p. 103—104.
2. PETCU P., ANDRONESCU ECATERINA, PETRIȘOR G. — *Farmacia (Buc.)*, 1980, 4, 217—221.
3. PETCU P., ANDRONESCU ECATERINA, BORDAȘ EMERIC, ZEIC A. — *Farmacia (Buc.)*, 1981, 3, 173—176.
4. PETCU P., ANDRONESCU ECATERINA, BORDAȘ E. — *Viața med.*, 1981, 7, 303—305.
5. PETCU P., ANDRONESCU ECATERINA, BEDELEANU D., BORZA VICTORIA — Studii și cercetări de biochimie, 1981, 1, *24*, 85—90.
6. PETCU P., BORDAȘ E., ANDRONESCU ECATERINA, ZEIC A. — *Farmacia (Buc.)*, 1982, 4, 209—215.
7. PETCU P., BORDAȘ E., ANDRONESCU ECATERINA, FILIPAȘ VIORICA, ZEIC A. — *Farmacia (Buc.)*, 1983, 1, 1—4.

Articol intrat în redacție la 29.IV.1985.

Indicele de clasificare : 615.32—014.14—06 :616.65—006.55—092.9

SUMMARY

P. Petcu, Ecaterina Andronescu, E. Bordaș, Viorica Filipaș, G. Petrișor — EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES WITH ADENOSTOP

The effects of Adenostop were evaluated on the prostate of white rats. The preparation was administered by way of mouth, in amounts of 0,5 ml of the 40% solution for 45 days and a significant reduction was noted in the weight of the prostate, as well as histologic changes which confirmed the reduction. The clinical studies carried out with Adenostop showed that the drug has good effects in 88% of the cases with prostate adenoma. Beside its favourable effects on the prostate adenoma Adenostop also can retain selectively electrolytes which protect the myocardium (K^+, and Mg^{2+}), and it is belived that this explains its positive effects on the cardiovascular apparatus. The tolerance to Adenostop administration is very good even when large doses are used for long periodis of time (6—18 months). No intoxication or adverse reactions were noted. The experimental and the clinical results demonstrated the fact that Adenostop acts directly on the prostate, without excluding other mechanism of action which may be of an indirect type.

РЕЗЮМЕ

П. Петку, Екатерина Андронеску, Е. Бордаш, Виорика Филипаш, Г. Петришор — ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В СВЯЗИ С ПРЕПАРАТОМ „АДЕНОСТОП"

Изучалось действие препарата *„Аденостоп"* на предстательную железу самцов белой крысы путем перорального введения 0,5 мл 40%-ного раствора *Аденостопа* в течение 45 дней. Было установлено значительное уменьшение веса этой железы и наличие гистологических изменений, подтверждающих это уменьшение веса.

Из клинических исследований, проведенных в связи с этим препаратом, следует, что его действие — благоприятно в 83% леченных случаев аденомы предстательной железы.

Помимо его благоприятного действия на эту аденому, *Аденостоп* обладает и свойством задерживать, избирательным образом, электролиты, предохраняющие сердечную мышцу (K^+, Mg^{2+}), благодаря чему можно присвоить этому препарату и существование благоприятного влияния на сердечно-сосудистую систему.

Толерантность *Аденостопа* весьма хорошая даже и тогда, когда назначаются высокие дозы и в течение долгого времени (6 —18 месяцев) не отмечаясь ни одного случая интоксикации или побочной реакции.

Экспериментальные и клинические результаты указывают на то, что *Аденостоп*, действует непосредственным образом на предстательную железу, не исключаясь и другие механизмы косвенного действия.

Sinteza unor 3-aminometil-flavone şi derivaţi înrudiţi cu activitate biologică

Al. Caşcaval *, C. Radu **, C. Sârbu *, St. Cilianu ***, Al. Cârstea *****

* Institutul Politehnic Iaşi ; ** Institutul de Medicină şi Farmacie, Iaşi, *** Institutul Central de Cercetări Chimico-Farmaceutice, Bucureşti

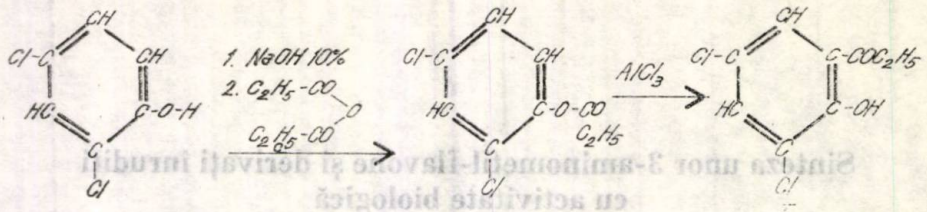
REZUMAT *In această lucrare este descrisă o nouă sinteză a unor noi mono-baze Mannich (II a-b IV a-d), atît prin ciclocondensare Werner cît şi prin reacţie Mannich aplicată 3', 5'-diclor-2'-hidroxi-propiofenonei (I) şi 2-benziliden 3', 5'-diclor-2'-hidroxi-propiofenonei (III); mecanismul reacţiei este propus a fi o condensare aldolic-crotonică între formaldehida şi partea metilenică a propiofenonei urmată de o adiţie Michael intramoleculară, spre a da un derivat de 4-cromanonă care reacţionează într-o reacţie Mannich normală spre a oferi mono-bazele Mannich aşteptate. Structurile compuşilor sintetizaţi s-au dovedit prin microanalize, spectre ID şi RMN. Testările preliminare arată că unii compuşi au activitate antimicrobiană.*

Flavone

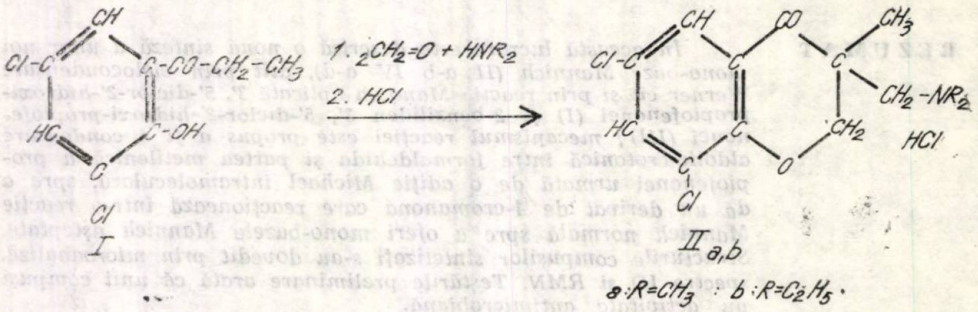
Descoperirea vitaminei P (vitamina permeabilităţii) de către A. Szent-György (1) a constituit începutul cercetărilor în domeniul flavonoidelor, care în perioada 1936—1984 au cunoscut un interes deosebit, datorită remarcabilelor proprietăţi biologice (2) ; în studiile pe animale şi chiar în utilizările clinice, beneficiile aduse de flavonoide constau în tratamentul fragilităţii capilarelor, al hemoragiei retiniene în hipertensiune, al retinopatiei diabetice, al reumatismului, al degerăturilor şi chiar al cancerului (experimental). Rolul în plante al derivaţilor flavonoidici, funcţiunea de protecţie faţă de radiaţiile ultraviolete, cea de protecţie faţă de atacul fungilor, mecanismul biosintezei lor şi chiar implicaţiile în agricultură şi medicină sînt aspecte actuale care preocupă diverse grupe de cercetători : botanişti, biologi, medici, chimişti, farmacişti etc.

În continuarea studiilor privind reactivitatea orto-hidroxicetonelor alifatico-aromatice privind utilizarea acestora în sinteze care au loc într-o *singură etapă* a cromonelor (3), 4-cromanonelor (4) sau sărurilor de 1,3-ditioliu (5), dorim să prezentăm aici cele mai recente rezultate obţinute de noi în ceea ce priveşte sinteza într-o singură etapă a unor flavonone substituite. Prezenţa în molecula flavonelor astfel obţinute a atomilor de clor în hemociclu, ca şi prezenţa restului aminometilic în heterociclu, sînt argumente în favoarea ideii că aceste combinaţii pot prezenta interesante proprietăţi biologice.

Ca produs de plecare s-a folosit 3', 5'-diclor-2'-hidroxi-propiofenona (I) (6) preparată, așa cum se redă în schema de mai jos :



Propiofenona (I) s-a transformat printr-o reacție de ciclocondensare de tip Mannich-Werner (4) în monobazele Mannich (II a, b) izolate sub formă de clorhidrați :

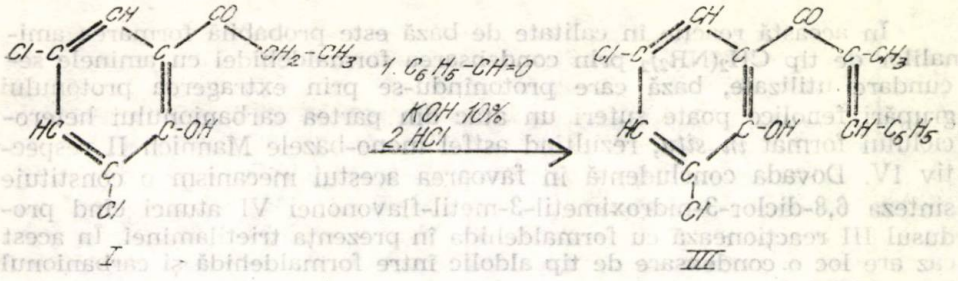


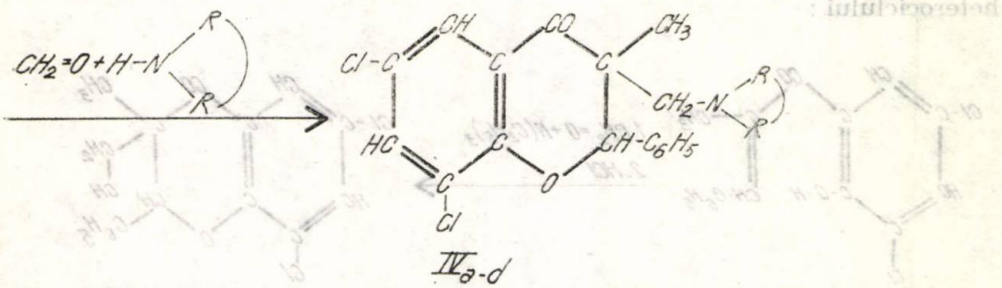
Această reacție extinde gama cromanonelor-4 substituite cu resturi dimetil — respectiv dietilamonometilice în poziția 3 care conferă (sub formă de clorihidrați) solubiiltate în apă, condiție necesară testărilor biologice.

În continuare, propiofenona (I) s-a transformat printr-o condensare de tip cretonic în 2-benziliden-3', 5'-diclor-2'-hidroxipropiofenona (III), pornind de la ideea că, dacă o reacție similară ar putea avea loc, se vor obține noi flavonone. Într-adevăr, propiofenona astfel obținută (III) reacționează cu unele amine secundare ciclice (pirolidina, piperidina, morfolina și N-2-hidroxietilpiperazina) și o soluție apoasă de formaldehidă, conducînd la 3-aminometil-6,8-diclor-3-metil-flavononele (IVa—c) cu randamente bune. S-au transformat sub formă de clorhidrați compușii IV_c și IV_d în vederea testării lor : (tabelul 1).

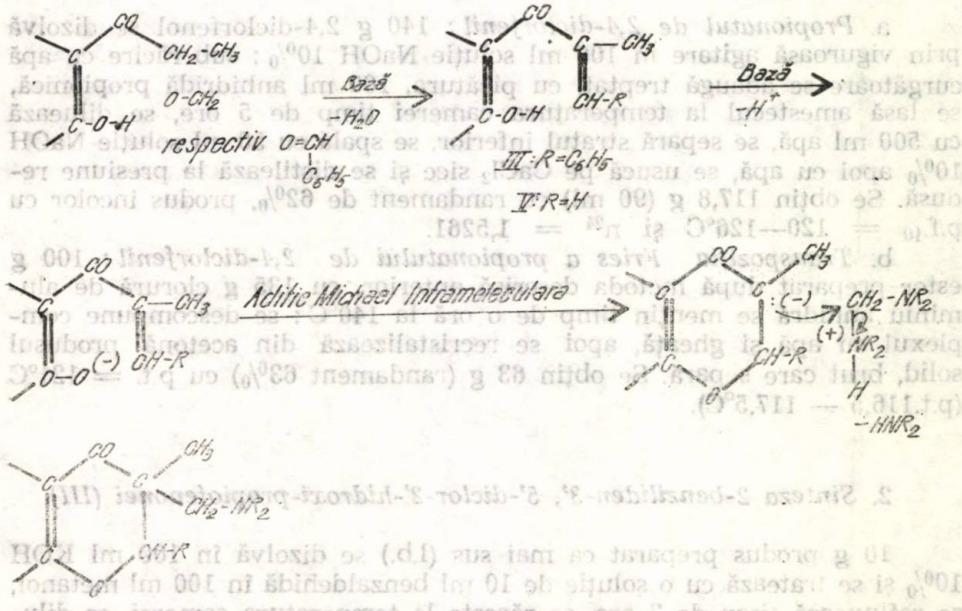
Tabelul 1

IV	R — R
a	$-(CH_2)_4-$
b	$-(CH_2)_5-$
c	$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$
d	$-(CH_2)_2-N(-CH_2-CH_2-OH)-(CH_2)_2-$

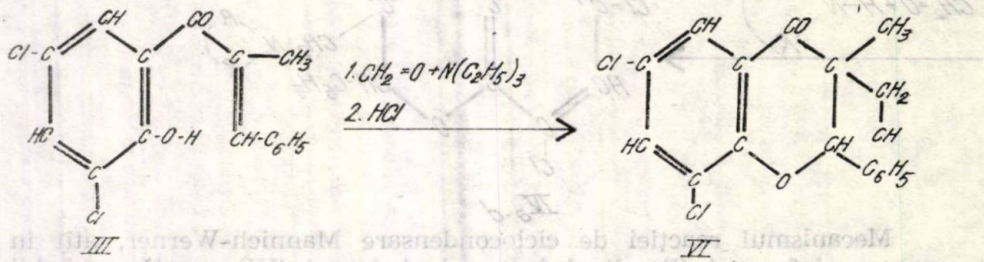




Mecanismul reacției de ciclocondensare Mannich-Werner, atît în cazul propiofenonei (I), cît și în cazul chalconei (III) constă, probabil într-o reacție de condensare de tip crotonic a formaldehidei cu componenta metilenică a lui (I) (în cazul lui III condensarea de tip crotonic nu poate avea loc) urmată de ciclizare prin adiție de tip Michael, reacția desfășurîndu-se în mediu bazic (dat de excesul de amină secundară utilizată); așadar sinteza flavononelor substituite (IV), precum și a cromanonelor-4 (II) includ ciclizarea compușilor aciclici care, în continuare, suferă în aceeași reacție aminometilarea, după cum se redă în schema de mai jos:



În această reacție în calitate de bază este probabilă formarea aminalilor de tip $CH_2(NR_2)_2$ prin condensarea formaldehidei cu aminele secundare utilizate, bază care protonîndu-se prin extragerea protonului grupări fenolice poate suferi un atac din partea carbanionului heterociclului format *in situ*, rezultînd astfel mono-bazele Mannich II respectiv IV. Dovada concludentă în favoarea acestui mecanism o constituie sinteza 6,8-diclor-3-hidroximetil-3-metil-flavononei VI atunci cînd produsul III reacționează cu formaldehida în prezența trietilaminei. În acest caz are loc o condensare de tip aldolic între formaldehidă și carbanionul heterociclului :



III VI

Substanțele sintetizate au fost caracterizate din punct de vedere al analizelor cantitative, precum și spectral (IR, UV, RMN).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

1. *Sinteza 3', 5'-diclor-2'-hidroxi-propiofenonei (I) :*

a. *Propionatul de 2,4-diclorfenil :* 140 g 2,4-diclorfenol se dizolvă prin viguroasă agitare în 100 ml soluție NaOH 10% ; sub răcire cu apă curgătoare se adaugă treptat, cu picătura, 100 ml anhidridă propionică, se lasă amestecul la temperatura camerei timp de 5 ore, se diluează cu 500 ml apă, se separă stratul inferior, se spală cu 50 ml soluție NaOH 10% apoi cu apă, se usucă pe $CaCl_2$ sicc și se distilează la presiune redusă. Se obțin 117,8 g (90 ml) cu randament de 62%, produs incolor cu $p.f._{10}$ = 120—126°C și n^{24} = 1,5261.

b. *Transpoziția Fries a propionatului de 2,4-diclorfenil :* 100 g ester preparat după metoda descrisă anterior, cu 135 g clorură de aluminiu anhidră se mențin timp de o oră la 140°C ; se descompune complexul cu apă și gheață, apoi se recristalizează din acetonă produsul solid, brut care separă. Se obțin 63 g (randament 63%) cu p.t. = 121°C (p.t.116,5 — 117,5°C).

2. *Sinteza 2-benziliden-3', 5'-diclor-2'-hidroxi-propiofenonei (III)*

10 g produs preparat ca mai sus (1.b.) se dizolvă în 100 ml KOH 10% și se tratează cu o soluție de 10 ml benzaldehidă în 100 ml metanol, se refluxează timp de 3 ore, se răcește la temperatura camerei, se diluează cu 250 ml apă, se filtrează soluția bazică și se acidulează cu HCl

diluat, cînd separă un produs galben, uleios care se solidifică în decurs de 2 ore. Se filtrează, se spală cu o soluție saturată de bicarbonat de sodiu (pentru îndepărtarea acidului benzoic format prin reacția concurentă de tip Cannizzaro), apoi cu apă, produsul galben se recristalizează din eter etilic. Se obțin 8,5 g cu p.t. = 138°C (randament 61%).

3. Sinteza clorhidratului 6,8-diclor-3-dietilaminometil-3-metil-cromanonei-4 (II_b)

80 g (I) se dizolvă într-o soluție de 40 ml dietilamină în 200 ml metanol, apoi se adaugă 50 ml soluție formaldehidă de concentrație 35%, se refluxează timp de 30', se toarnă în 600 ml apă, separă un ulei dens de culoare galbenă. Se extrage cu cloroform, se usucă pe clorură de calciu sicc, se filtrează, iar după îndepărtarea solventului, la adăugarea acidului clorhidric conc. separă un produs cristalin care se purifică prin recristalizare din acetonă. Se obțin 69 g produs cu p.t. 185—186°C, randament 54%. În mod similar s-a preparat și II_a.

4. Sinteza 6,8-diclor-3-metil-3-morfolinometil-flavononei (IV_c)

1 g produs (III) dizolvat în 50 ml metanol și 3 ml morfolină se tratează cu 5 ml soluție apoasă de formaldehidă de concentrație 35% și se refluxează totul timp de o oră, se filtrează soluția ferbinte, se lasă la temperatura camerei timp de 24 ore. Se separă cristalele obținute cu p.t. 167—168°C în cantitate de 0,75 g, randament 57%. În același mod s-au preparat și compușii $IV_{a,b,c}$ folosindu-se aminele ciclice corespunzătoare.

5. Sinteza diclorhidratului 6,8-diclor-3-NO_2-hidroxietil-piperazinometil-3-metil-flavononei ($IV_d \cdot 2$ HCl)

0,2 g produs IV_d în 5 ml metanol se tratează cu 0,2 ml acid clorhidric concentrat, se observă că are loc dizolvarea produsului solid într-o reacție exotermă, iar după concentrarea soluției rămîn cristale albe în cantitate de 0,2 g cu p.t. 182—184°C (desc.) cu randament 90%. În mod similar s-a preparat și clorhidratul lui IV_e.

6. Sinteza 6,8-diclor-3-hidroximetil-3-metil-flavononei (VI)

1 g produs (III) în 50 ml metanol se tratează cu 5 mil soluție apoasă de formaldehidă 35% și cîteva picături (5—6) de trietilamină refluxînd timp de 2 ore. Se toarnă în 200 ml apă, se acidulează cu cîteva picături HCl conc. se filtrează produsul care separă și se recristalizează din metanol. Se obțin 0,5 g produs alb, cristalin cu p.t. 195°, randament 46% (tabelul II).

TESTAREA ACȚIUNII BIOLOGICE A UNOR COMPUȘI SINTETIZAȚI

Pentru o serie de compuși sintetizați în această lucrare, care s-au dovedit solubili în apă și anume II_b, IV_e. HCl și IV_d 2HCl s-a efectuat testarea activității antimicrobiene, folosindu-se soluții de concentrație 5%. Determinarea s-a făcut prin metoda difuzimetrică cu cilindri din oțel inoxidabil, testarea s-a făcut față de următoarele microorganisme: stafilococ auriu Oxford, *Escherichia coli*, bacilul *Proteus*, bacilul *Cereus*,

bacilul *Subtilis*, sarcina *lutea* și *Candida albicans*. Ca mediu de cultură s-a folosit geloza simplă pentru bacterii și mediul Sabouraud pentru *Candida albicans*. Citirea rezultatelor s-a făcut după incubare de 24 ore la 37°C pentru bacterii și 48 ore pentru *Candida albicans*.

Tabelul II

Date spectrale ale compușilor sintetizați

Produs	I.R. ν cm^{-1}	R.M.N.* δ(ppm, multiplicitate și atribuire)	U.V. λ max^{nm}(ε)
I	1630 (CO)	1,1—1,35(t,3H,CH_3) ; 2,85—3,2(q,2H, CH_2) ; 7,52—7,68 (dd,2H,arom.) ; 12,9 (s.1H.OH)	250 (5800)
II_a	2900 (CH) 2600 (NH^+) 1690 (CO)	1,0—1,2(s.3H,CH_3) ; 2,5—2,8(s.6H,2CH_3N) ; 3,2—3,3(s,2H,CH_2N) ; 4,5—4,8(d.2H,CH_2O) ; 7,5—7,7 (dd.2H.arom.)	260 (6780) 295 (3500)
II_b	2940 (CH) 2500 (NH^+) 1685 (CO)	0,9—1,3(m,9H,3CH_3) ; 3,2—3,3(m,6H,3CH_2N) : 4.5—4,8(d,2H,CH_2O) ; 7,5—7,7(dd, 2H, arom.)	260 (5100) 290 (2600)
III	1620 (CO)	1,0(s,3H,CH_3) ; 5,9—6,0(s,1H,HC=) ;7,1—7,5(m,5H) ; 7.7—7.9(dd,2H.arom.) ; 12,3(s.1H,OH)	255 (8300)
IV_a	1670 (CO)	1,0(s,3H, CH_3) ; 1,5—1,8(m.4H,2CH_2C) ; 2,4—3,0(m.6H,3CH_2N) ; 5,8(s,1H,CHO) ; 7,3—7,6(m,5H) ; 7,6—7,8(dd,2H.arom.)	260 (5400) 300 (3400)
IV_b	1680 (CO)	1,0(s,3H,CH_3) ; 1,3(m,6H,3CH_2C) ; 2,1—2,8(m,6H,3CH_2N) ; 5,8(s,1H,CH) ; 7,2—7,5(m,5H.arom.) ; 7,6—7,8(dd.2H.arom).	270 (5000) 295 (3100)
IV_c	1685 (CO)	1,0(s,3H,OCH_3) ; 2,0—2,5(m,2H, CH_2N) ; 2,8—3,1(t.4H,2CH_2N) ; 3,4—3,6(t.4H,2CH_2O) ; 5,85(s,1H,CH) ; 7,3—7,7(m.5H.arom.) ; 7,8(dd,2H.arom.)	265 (5500) 290 (3800)
IV_d	3300 (OH) 1680 (CO)	1,0(s,3H,CH_3) ; 2,2—3,0(m,12H,6CH_2) ; 3,1(s,1H) ; 3,4(t,2H,CH_2N) ; 5,8(s,1H,CH) ;7,1—7,8(m,7H, arom.)	270 (5500)
VI	3400 (OH) 1680 (CO)	1,0(s,3H,CH_3) ; 1,5(s,1H,OH) ; 3,4(s,2H,CH_2O) ; 5,8(s,1H,CH) ; 7,3—7,8 (m, 7H, arom).	265 (5000) 285 (3300)

* t = triplet ; q = cuartet ; d = dublet ; a = dublu dublet ; s = suflet

Activitatea antimicrobiană a substanțelor testate a fost apreciată în funcție de diametrul zonelor de inhibiție (exprimat în mm) a creșterii microorganismelor în mediul de cultură ; rezultatele sînt concretizate în tabelul III.

Din datele prezentate se constată că substanța $IV_d \cdot 2HCl$ a manifestat o bună activitate antimicrobiană, atît asupra bacteriilor grampozitive și negative, cît și asupra *Candidei albicans*. Excepție face bacilul *Proteus*, bacterie gramnegativă a cărei creștere nu a fost influențată. Substanța $IV_c \cdot HCl$ a avut o activitate bună în special asupra stafilococului auriu și sarcinii lutea și o activitate relativ redusă asupra *Candidei albicans*. Substanța II_b a avut o activitate bună antibacteriană

și antilevurică cu excepția bacilului *Proteus* și bacilului *Cereus*, asupra cărora substanța nu a manifestat activitate.

Tabelul III

Nr. crt.	Tulpini de microorganisme folosite la testare	Nr. substanței testate și diametrul zonei de inhibiție (mm)		
		II_b	IV_c.HCl	IV_d.2HCl
1	Stafilococ auriu Oxford	28	34	30
2	Escherichia coli	23	0	12
3	Bacilul proteus	0	0	0
4	Bacilul cereus	0	12	22
5	Bacilul subtilis	18	18	22
6	Sarcina lutea	32	29	30
7	Candida albicans	30	12	12

BIBLIOGAFIE

1. BENTSATH A., RUSZNYAK ST SZENT-GYÖRGY A. — *Nature*, 1936, *138*, 798.
2. BOGNAR R., RAKOSI M. — In : „Flavonoids and Bioflavonoids — Current Research Trends" (sub red. Farkas L., Gabor M., Kallay F.), Akademiai Kiado, Budapesta, 1977, p. 117—150.
3. CAȘCAVAL A. — *Justus Liebigs Ann. chem.*, 1980, 669.
4. CAȘCAVAL A. — *Synthesis*, 1983, 579.
5. CAȘCAVAL A. — *Bul. Inst. Polit. Iași*, 1983, XXIX (XXXIII) fasc. 1—4, 89.
6. TARBELL D. S., SATO Y. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1946, 68, 1 091.

Articol intrat în redacție la : 18.VI.1984

Indicele de clasificare : 547.814.5

SUMMARY

Al. Cașcaval, C. Radu, C. Sîrbu, St. Cilianu, Al. Cârstea — THE SYNTHESIS OF SOME 3-AMINOMETHYL FLAVONES AND RELATED BIOLOGICALLY ACTIVE DERIVATIVES

The description is given of a new synthesis method of some Mannich mono-bases (II a-b IV a-d) both by Werner cyclocondensation and by the Mannich reaction applied to 3, 5'-dichlor-2'-hydroxypropiophenone (I) and 2-benzyliden 3', 5'-dichlor-2'-hydroxypropiophenone (III). The mechanism of the reaction is assumed to be an aldol-croton condensation between formaldehyde and the methylen part of propiophenone followed by an intramolecular Michael addition, giving a 4-chromanon derivative that reacts in a normal Mannich reaction yielding the expected Mannich mono-bases. The structure of the synthetized components were determined by microanalysis, ID spectrum and nuclear magnetic resonance. The preliminary tests showed that some of the compounds present an antimicrobial activity.

РЕЗЮМЕ

Ал. Кашкавал, К. Раду, К. Сырбу, Ш. Чилиану, Ал. Кырстя – СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ 3-АМИНОМЕТИЛ ФЛАВОНЕ И РОДСТВЕННЫЕ ДЕРИВАТЫ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

В настоящей работе описывается новый синтез некоторых новых моно-основа Манникх/II а–б IV а–д), при циклоконденсации Вернер и реакцию Манникхприменяя 3 5 - диктор-2^2-гидроксипропиофенон (I) и 2-бензилиден/из 3',5' – диклор-2'-гидроскипропиофенона (III); механизм реакции предложен как алдоликкротоническая конденсация между формалдехиды и метиленновую часть пропиофенона преследована внутримолекулярную адицию Мишел, для деривата 4-кроманомы которое реагирует в реакцию Манникха нормальная и образует ожидаемые моно-основные Манникх. Структуры синтетизированных соединений определились микроанализами, спектрами ID и РМН. Предварительные тесты указывают что некоторые соединения имеют антимикробийное действие.

Cercetarea toleranței gastrice a unor siropuri cu clorură de potasiu

M. Pavelescu, Aneta Verbuță, N. Olaru

Facultatea de Farmacie, I.M.F. Iași

REZUMAT

S-au realizat din punct de vedere farmacotehnic 4 siropuri cu clorură de potasiu ce au în conținut și macromolecule gastro- și enteroprotectoare, de tipul: mucilagiu de in, mucilagiu de amidon, carboximetilceluloză indigenă și carboximetilceluloză sodică tip Hoechst.

Preparatele s-au administrat la șobolani per os și s-a apreciat toleranța gastrică față de soluția apoasă de clorură de potasiu.

Clorură de potasiu *Gaster*
Siropuri *Experiment*
Toleranță

În farmacoterapie, potasiul se utilizează în general în situațiile care se însoțesc de bilanț potasic negativ: diaree, vărsături, alcaloză metabolică, controlul simptomatic al manifestărilor cardiace de intoxicație digitalică, paralizia periodică familială, tratamentul cu diuretice (saluretice) sau corticosteroizi ș.a. (1).

Pentru a se evita riscurile, terapia de refacere a deficitului de potasiu trebuie efectuată cu grijă și, cînd este posibil, administrarea să se facă pe cale orală care este cea mai sigură (cea mai prudentă) (2). Clorura de potasiu este utilizată curent pentru profilaxia și tratamentul *per oral* al deficitului de potasiu, în special cînd deficitul ionic este mic sau cronic (3, 4).

Problema care se ridică în legătură cu administrarea orală a acestei substanțe este cea a toleranței gastrice, unele forme farmaceutice manifestînd reacții gastrointestinale importante (1, 2, 4).

În consecință, ne-am propus cercetarea experimentală a toleranței gastrice a unor siropuri cu clorură de potasiu, corespunzătoare organoleptic, în scopul precizării formulei celei mai avantajoase.

MATERIAL ȘI METODĂ

Tehnica farmaceutică. Gustul sărat, metalic al KCl și cel leșios al $KHCO_3$ au necesitat numeroase tatonări pentru mascare, utilizîndu-se ca aromatizanți: ulei de lămîie, ulei de mentă, tinctură de portocale,

esență de zmeură, vanilie ; edulcoranți : sirop de zahăr (F.R.IX) (5), zaharină, ciclamat de potasiu, sirop de caramel ; agenți gastroprotectori : metilceluloză (indigenă sau Hoechst), mucilagiu de in, alcool polivinilic, polivinilpirolidona, dextran 10 000 ș.a.

Siropurile cercetate din punct de vedere al tolerabilității gastrice conțin 13,4 mEq de potasiu pe doză, sub formă de KCl ca atare sau în asociere cu bicarbonat de potasiu, edulcorate, aromatizate, stabilizate și cu adaos de molecule gastro- și enteroprotectoare (tabelul I).

Tabelul I

Formulele siropurilor cu clorură de potasiu realizate farmacotehnic și cercetate din punct de vedere al toleranței gastrice

Ingredientul/Formula	Cantitatea (g)			
	1	2	3	4
Clorură de potasiu (KCl)	1	1	0,5	0,5
Bicarbonat de potasiu			0,67	0,67
A.E.A.C.*	0,5	0,5	0,5	0,5
Zaharină sodică	0,02	0,02		
C.M.C.R.**		0,16		
C.M.C.H.**			0,16	
Mucilagiu de in			3	
Mucilagiu de amidon				3
Ulei de mentă (guttae)			1/4	1/4
Vanilină	0,002	0,002		
Sirop simplu	2	2	10	10
Sirop caramel	2	2		
Soluție conservantă (F.R., ed. a IX-a) q.s. ad.	15	15	15	15

* AEAC — acid epsilon-aminocaproic
** CMCR — carboximetilceluloză indigenă ; *C.M.C.H.* — carboximetilceluloză Hoechst.

Mucilagiul de in reprezintă extracția apoasă prin macerare a semințelor de in după o tehnică stabilită (6). Mucilagiul de amidon s-a preparat cu amidon solubil 5% produs de fabrica „Reactivul" (București).

Siropurile 1-4 (vezi tabelul I) au fost urmărite și din punct de vedere al stabilității fizico-chimice în procesul conservării, prin determinări ca : pH, conținut în K^+, conductibilitate electrică, concentrația în zahăr, indicele de refracție. Rezultatele experimentale privind parametrii de calitate menționați și interpretarea lor în vederea aprecierii interacțiunilor între componente au fost deja publicate (7), acestea atestînd că siropurile preparate după formulele 1 și 2 sînt stabile timp de peste 1 an, iar cele preparate după formulele 3 și 4 au o stabilitate fizică redusă (coloidul separă) de 12 și respectiv 15 zile.

Farmacodinamie. Toleranța gastrică a celor 4 siropuri a fost cercetată după metoda preconizată de Caprino și colab. (1973, 8). Șobolanii de rasă Wistar cu greutatea de 165—210 g au fost grupați în loturi de cîte 5 animale. Loturile au fost repartizate prin randomizare, astfel încît fiecare a primit unul din preparatele de cercetat. În plus s-a administrat la un lot martor KCl soluție în apă distilată.

Siropurile au fost administrate *per os* zilnic (după o perioadă de 5—6 ore în care s-a sistat primirea animalelor), timp de 7 zile. Doza a

fost calculată plecîndu-se de la doza utilizată curent la om, extrapolată la șobolan pe baza suprafeței corporale (9).

În a 8-a zi, animalele au fost sacrificate, li s-au prelevat stomacurile, care au fost secționate de-a lungul marii curburi, spălate ușor cu apă și fixate cu ace pe planșete de polistiren.

Gradul leziunilor gastrice a fost evaluat după cercetarea stomacurilor cu ajutorul unui microscop de disecție (mărire de 10 ori) utilizîndu-se scorul stabilit de Adami și colab. (1964, citat de 10).

Efectul ulcerogen % a fost calculat după formula (11) :

$$\text{Efectul ulcerogen } \% = \frac{T}{M} \cdot 100, \text{ în care}$$

T = scorul leziunilor pe șobolan

M = 5 (scorul maxim posibil al leziunilor).

S-au calculat mediile pentru fiecare grupă și s-au comparat cu media destinată la grupa martor.

REZULTATE

Rezultatele experimentale sînt consemnate în tabelul II.

Tabelul II

Evaluarea toleranței gastrice a unor siropuri cu clorură de potasiu la șobolan

Sirop (conform tabelului)	Toleranța gastrică evaluată prin efectul ulcerogen %
Martorul (soluție apoasă de KCl)	64
Formula 1	36
Formula 2	34
Formula 3	32
Formula 4	24

Din analiza acestor date se observă că față de toate siropurile s-a manifestat o toleranță gastrică mai bună decît în cazul lotului martor (soluția de KCl în apă distilată). Siropul cu toleranța cea mai bună s-a dovedit formula 4 (conținînd mucilagiu de amidon solubil).

DISCUȚII

Datele obținute permit constatarea că macromoleculele semisintetice de celuloză sau polizaharidice de tipul mucilagiului de in s-au amidonului exercită o acțiune gastroprotectoare față de iritația produsă la nivelul mucoasei gastrice de clorura de potasiu.

Derivații celulozici cu aceeași vîscozitate nu au manifestat diferențe între ei din acest punct de vedere (metilceluloza indigenă în formula 2 față de cea Hoechst în formula 3).

Dintre cele 2 mucilagii vegetale se evidențiază mucilagiu de amidon, deși este sortul de amidon solubil, fapt ce indică oportunitatea utilizării amidonului în siropuri cu clorură de potasiu.

CONCLUZII

— S-au realizat 4 siropuri de KCl (formulele 1—4) care au corespuns sub aspectul organoleptic și al stabilității fizico-chimice (formulele 1 și 2 pot fi elaborate industrial, iar formulele 3 și 4 la rețeptură), cercetîndu-se experimental toleranța gastrică față de acestea.

— Rezultatele obținute atestă că față de toate preparatele s-a manifestat o toleranță gastrică mai bună decît în cazul lotului martor (soluția de KCl), cel mai avantajos din acest punct de vedere dovedindu-se siropul cu conținut de mucilagiu de amidon solubil (formula 4).

BIBLIOGRAFIE

1. DOBRESCU D. — Farmacoterapie, Ed. Medicală, București, 1981, p. 492—494.
2. GOODMAN L. S., GILMAN A. — The Pharmalogical Basis of Therapeutics, ed. a 5-a, Macmillan Pub. Co., Londra, 1975, p. 776—780.
3. * * * — Memento Zyma, Zyma SA, 1975—1976, 1 250, 27—28.
4. STROESCU V. — Farmacologie clinică, ed. a 2-a, Ed. Medicală, București, 1977, p. 334.
5. * * * — Farmacopeea Română, ed. a IX-a, 1976.
6. VERBUȚĂ ANETA, PASTIA AL. — Brevet de invenție OSIM, București, 1979.
7. VERBUȚĂ ANETA, COJOCARU ILEANA — *Rev. med. chirurg.*, Iași, 1984, LXXXIII, 1, 139—143.
8. CAPRINO L., BORRELLI F., FALCHETTI R. — *Arzneimittel Forsch. (Drug Res.)*, 1973, *23*, 9, 1 283—1 287.
9. PAGET G. E., BARNES J. M. — In : Evaluation of drug activities : Pharmacometrics (sub red. Lawrence D. R., Bacharach A. L.), vol. 1, Academie Press, Londra, 1964, p. 135—166.
10. KNOLL J., GYRES K., MESZAROS Z. — *Arzneimittel Forsch. Drug Res.*, 1979, 29 (I), 5, 766—773.
11. CORELL T., JENSEN MOLLER K. — *Acta pharmacol.*, 1979, *45*, 3, 225—231.

Articol intrat în redacție la 15.X.1984.

Indicele de clasificare : 615.732.21—014.14—092.259—06 :616.33

SUMMARY

M. Pavelescu, Aneta Verbuță, N. Olaru — STUDY OF THE GASTRIC TOLERANCE TO SYRUPS WITH POTASSIUM CHLORIDE

Four syrups were prepared pharmacotechnically with potassium chloride, also containing gastro- and enteroprotective macromolecules of the following types flax mucilage, starch mucilage, indigenous carboxymethylcellulose and sodium carboxymethylcellulose Hoechst type.

The preparations were administered to rats per os and gastric tolerance appraised comparatively with a potassium chloride aqueous solution.

РЕЗЮМЕ

М. Павлеску, Анета Вербуцэ, Н Олачу — ИССЛЕДОВАНИЕ ГАСТРИЧЕСКОГО ДОПУСКА НЕКОТОРЫХ СИРОПОВ С КАЛИЙНЫМ ХЛОРИДОМ

Из фармакотехнической точке зрения изготовились 4 сиропа с калийным хлоридом которые содержали и макро-молекулы гастро- и энтерозащитные, типа: льняновая слизь, крахмальная слизь, местная карбоксиметилцеллюлоза и натриевая карбоксиметилцеллюлоза типа Хоекст.

Препараты администрировались крысам *в кость* и оценивался гастрический допуск к водному раствору калийного хлорида.

IM MEMORIAM

Profesorul Petre Ionescu-Stoian, strălucit reprezentant al farmaciei românești *

Elvira Malache, Graziella Baicu

Ne este greu să credem că profesorul Petre Ionescu-Stoian nu se mai află printre noi, cu vioiciunea spirituală, cu tinerețea sufletească ce-l caracterizau. Bogata personalitate și prodigioasa activitate a profesorului și a omului de știință sînt cu neputință de cuprins în toată întinderea lor în această evocare, de aceea ne mărginim să subliniem doar cîteva aspecte esențiale ale înfăptuirilor sale. Realizator al unui institut de reputație europeană, inițiator și conducător, cercetător și organizator al vieții farmaceutice românești din ultimele decenii, prof. dr. farmacist Petre Ionescu-Stoian s-a născut în anul 1909 în comuna Petrești, județul Dîmbovița, dintr-o familie de țărani. Școala primară a urmat-o în satul natal. Pierzîndu-și tatăl în primul război mondial și fiind cel mai mare din cei patru copii, porțile unui liceu la care se gîndea cu stăruință păreau închise pentru el. Un bunic înțelegător însă îl sprijină să treacă pragul liceului din Găești. Odată ajuns aici, a muncit cu rîvnă, fiind clasificat mereu printre primii. S-a bucurat de un corp profesoral de elită, precum Șerban Cioculescu, Vladimir Streinu, Nicolae Georgescu-Roegen ș.a., care și-au pus amprenta pe tînărul suflet și i-au servit ca modele în formarea personalității. În anul 1929 se înscrie, în cadrul Institutului Medico-Militar, la Facultatea de Farmacie din București, pe care o absolvă în 1934. Student conștiincios, frecventează mai puțin petrecerile studențești și mai mult bibliotecile, unde urmărește ultimele noutăți publicate în revistele de specialitate. La absolvirea facultății, repartizarea farmaciștilor militari făcîndu-se în ordinea

* Comunicare prezentată la Simpozionul organizat de Comitetul Român de Istoria și Filozofia Științei din cadrul Academiei R.S.R., la 17—18 octombrie 1985.

clasificării, sublocotenentul Petre Ionescu-Stoian este numit la farmacia Spitalului Militar din București. Aici cunoștințele acumulate în timpul facultății, curiozitatea științifică și curajul tineresc îl îndeamnă să abordeze și munca de cercetare. Sub îndrumarea doctorului — maior pe atunci — Scarlat Longhin și în colaborare cu el, redactează prima sa lucrare științifică : „Contribuții la tratamentul dermatozelor alergice cu substanța P Oriel" (1936). Substanța a fost izolată personal de farmacistul Petre Ionescu-Stoian și aplicată cu rezultate foarte bune în această maladie. A fost doar începutul unei suite de zeci și zeci de lucrări, deoarece pasiunea pentru cercetare îl va stăpîni întreaga viață, ultima lucrare publicată — în S.U.A. — datînd din 1983 : „Microbiological Purity of Pharmaceutical Dosage Forms".

Conștient de limitele experienței sale la început de drum, metodic și perseverent, urmează o serie de stagii pentru completarea pregătirii. Ele au format pe omul de știință de mai tîrziu, i-au creat o disciplină de cercetare și un fond solid de cunoștințe, variat și extins. Astfel, a făcut un stagiu la Institutul Dr. Cantacuzino și doi ani la Facultatea de Medicină Veterinară din București, pentru a răspunde cu competență noii sarcini care-i fusese încredințată în cadrul Laboratorului Central de Chimie al Armatei, și anume : controlul biologic al medicamentului.

În 1941 își susține teza de doctorat sub conducerea profesorului Alexandru Ionescu-Matiu, cu subiectul : „Prepararea unor noi compuși sulfamidați. Experimentarea compusului 4-benzen-sulfamido-azo-4'-benzenglicimida". Teza sa a fost precedată și de alte cercetări în acest domeniu, precum și de lucrări efectuate în cadrul Spitalul Militar, care au fost publicate în țară și străinătate. Din această perioadă de început datează și o importantă cercetare efectuată în colaborare cu medicii D. Simici și I. Dumitrescu-Popovici și prezentată la cel de-al II-lea Congres de Gastroenterologie de la Paris (13—15 septembrie 1937) : „Cercetări asupra conținutului în polipeptide al lichidelor gastrice. Importanța sa pentru diagnosticul cancerului stomacal".

Între 1942 și 1948 funcționează întîi ca asistent la Catedra de chimie biologică și apoi la Catedra de farmacie galenică îndrumată de prof. C. N. Ionescu, la Facultatea de Farmacie din București. În acest răstimp este preocupat de variate domenii de cercetare, înscriind rezultatele în numeroase lucrări, din care vom cita doar cîteva : „Acțiunea acidului nicotinic asupra aparatului digestiv" (1942), „Contribuții la prepararea și studiul unui vaccin antitifoparatific pe cale orală" (1943), „Contribuții la extracția hormonului folicular" (1947), „Controlul pH-ului soluțiilor injectabile" (1947) etc.

În anul 1948 este transferat la Facultatea de Farmacie din Cluj, la Catedra de farmacie galenică, unde a rămas pînă în 1956. În calitate de conferențiar, a organizat și încadrat catedra cu elemente bine pregătite, polarizînd în jurul entuziasmului său bine cunoscut pe toți acei care slujeau profesia cu pasiune. În același timp a condus Laboratorul de biochimie al Spitalului Militar din Cluj, reușind să trezească interesul cadrelor farmaceutice și medicale pentru cercetare. Prezența sa inocula peste tot o anumită efervescență spirituală și stimula munca creativă și dezinteresată.

În 1954 este transferat la București ca farmacist șef al armatei pe funcția de general, post în care a activat doar o jumătate de an,

deoarece Ministerul Sănătății a văzut în el pe omul creat pentru a îndruma profesia farmaceutică din țara noastră spre o treaptă superioară.

În acest sens, în 1956 i se încredințează, printre altele, misiunea de a organiza, în București, și de a conduce în calitate de director Institutul de Cercetări Farmaceutice și Controlul Medicamentelor. Pentru realizarea acestei grele sarcini, profesorul Petre Ionescu-Stoian analizează cu mult discernămînt situația existentă și stabilește cu clarviziune și responsabilitate obiectivele institutului și structura lui organizatorică, reușind ca din patru institute care funcționau disparat să închege un organism unitar, care să asigure printr-un control complex calitatea medicamentului indigen și străin. Drumul a fost anevoios, piedicile multe, dar el a reușit, prin perseverența și dăruirea care îl caracterizau, să creeze și să dezvolte un institut cu un profil bine stabilit și încadrat cu personal competent, transformat ulterior în Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice. Profesorul Petre Ionescu-Stoian l-a investit cu atribuții de mare importanță pentru asigurarea calității medicamentului și realizarea cercetării farmaceutice la nivelul progreselor mondiale.

Ca urmare a poziției sale curajoase și a capacității științifice, profesionale și organizatorice ce-l caracterizau, forurile superioare l-au desemnat, în 1960, ca președinte al Comisiei Medicamentului și președinte al Comitetului Farmacopeei.

În calitate de președinte al Comisiei Medicamentului, a elaborat jaloane prețioase pentru orientarea industriei farmaceutice românești, insistînd pe sortimentele necesare în terapeutica țării noastre și în pas cu realizările din alte țări cu vechi tradiții în această direcție.

Ca președinte al Comitetului Farmacopeei, nu a coordonat numai lucrările pe care le impunea apariția celor trei farmacopei (ed. a VII-a, a VIII-a și a IX-a, cu suplimentele respective), activitate de o mare ampioare și răspundere, ci a verificat personal, cu răbdare, scrupulozitate și competență, fiecare monografie în parte (nu mai puțin de 800 de monografii pentru fiecare farmacopee). Deși acest control se desfășura adesea în colectiv, după multe ore de lucru, profesorului nu-i scăpa nici cea mai mică eroare, iar obiecțiile sale vizau totdeauna esențialul. „Farmacopeea Română — spunea el cu legitimă mîndrie despre ediția a VIII-a — este considerată ca una dintre farmacopeile cele mai exigente. Pe deasupra, ea se situează printre primele farmacopei care au introdus standardele internaționale și substanțele de referință atît de utile în ridicarea calității medicamentului românesc la nivelul cerințelor internaționale".

Cu fiecare an care se adăuga la viața institutului, sub direcția profesorului Petre Ionescu-Stoian, activitatea se diversifica, completîndu-se cu un nucleu de documentare și informare, cu noi colective, pentru elaborarea standardelor, pentru introducerea medicamentelor noi, cu un birou de mostre etc. Această bogată și complexă activitate avea însă un cadru de desfășurare prea strîmt, întrucît institutul funcționa într-un local impropriu și neîncăpător. Profesorul Petre Ionescu-Stoian nu și-a găsit liniștea decît în momentul în care institutului i-a fost asigurat propriul său local, unul din cele mai moderne din Europa, acest impozant edificiu fiind înălțat numai în șapte luni, de la începerea construcției lui.

Seismograf al ideilor noi și avansate, profesorul Petre Ionescu-Stoian este și inițiatorul organizării farmacologiei clinice la noi în țară, acțiune foarte utilă în procesul de selectare și verificare a valorii și calității medicamentelor noi. Astfel, în multe clinici universitare numite „clinici experimentale", farmacologii urmăresc îndeaproape experimentarea medicamentului pe bolnav, pentru a avea informații cît mai obiective.

Totodată, el s-a preocupat de efectele nefaste ale unor medicamente și a urmărit cu interes această problemă, înființînd în anul 1973 o rețea de farmacovigilență, coordonată de institut, care trebuia să semnaleze reacțiile adverse ale medicamentelor. România s-a situat astfel printre primele țări care au inițiat o asemenea acțiune. Ea a fost completată cu editarea publicației „Farmacovigilența", al cărei redactor responsabil a fost mai bine de trei ani profesorul Petre Ionescu-Stoian. Ea informează corpul medical și farmaceutic din țară asupra măsurilor organizatorice transmise de O.M.S., ca și asupra reacțiilor adverse semnalate de revistele de specialitate străine ca și de unitățile sanitare din România, fiind una dintre primele publicații de acest gen apărute în lume.

În răstimpul celor 20 de ani (1956—1976), cît a condus destinele institutului, activitatea profesorului Petre Ionescu-Stoian s-a desfășurat pe toate planurile — profesional, științific și organizatoric —, el ocupîndu-se cu același vădit interes de formarea cadrelor de specialiști cu înaltă calificare, de abordarea a noi teme actuale și interesante, ca și interesante, ca și de dotarea laboratoarelor cu echipament cît mai modern.

Personalitatea științifică a profesorului Petre Ionescu-Stoian se confundă și cu activitatea desfășurată ca dascăl al multor generații de farmaciști. În 1956 a fost numit profesor șef de catedră la Disciplina de tehnică farmaceutică de la Institutul de Specializare și Perfecționare a Medicilor și Farmaciștilor. Cursurile sale se remarcau prin noutatea conținutului, ca și prin ținuta academică a expunerilor. În cadrul catedrei unde s-a înconjurat de un colectiv de elită, ca și în institut de altfel, preocuparea profesorului a fost munca de cercetare. A publicat peste 140 de lucrări de specialitate în care se poate vedea contribuția sa originală, precum și aria extinsă de preocupări : lucrări în domeniul tehnicii și organizării farmaceutice, microbiologiei, biochimiei, farmacologiei, istoriei farmaciei etc. L-au interesat în mod special problema incompatibilităților farmaceutice și rezolvarea lor, interacțiunea dintre medicamente, tehnologii moderne și practice pentru prepararea unor forme farmaceutice, metodologii de control avansate. Definim această vastă activitate doar prin cîteva exemplificări : un nou procedeu de extracție a produselor vegetale denumit „vibroextracție", prezentînd numeroase avantaje față de cele clasice ; o tehnică originală de preparare a comprimatelor cu acțiune prelungită prin compresiune directă fără granulare prealabilă, brevetată ca invenție și asimilată de industrie ; fabricarea microcomprimatelor pentru antibiograme, procedeu de asemenea original, brevetat la noi în țară și în R.F. Germania, S.U.A., Franța, Elveția, Ungaria și introdus în practica laboratoarelor clinice ; aplicarea la controlul unor substanțe medicamentoase a metodei fito-

biologice prin testarea pe celule vegetale a unor impurități nedecelabile prin metode fizico-chimice ; stabilirea de conservanți pentru asigurarea sterilității soluțiilor oftalmice pe toată durata utilizării lor de către bolnav, procedeu brevetat și el și asimilat de industrie ; reintroducerea sterilizării la 100° în cazul preparatelor injectabile cu ușoare proprietăți bacteriostatice sau cu un pH slab acid ori slab alcalin ; confirmarea necesității asigurării unei purități microbiologice și pentru medicamentele neinjectabile etc., etc.

În colaborare cu alți specialiști, profesorul Petre Ionescu-Stoian este autorul a șase manuale din domeniul tehnicii farmaceutice. De altfel, încă din tinerețe el a fost preocupat de difuzarea lucrărilor științifice, în calitate de secretar de redacție la Revista Sanitară Militară (1939—1943) și, mai tîrziu, ca redactor responsabil al revistei Farmacia (1967—1973).

Fiind membru al Comitetului Român de Istoria și Filozofia Științei, pentru a promova științele farmaceutice în cadrul celui mai înalt for, Academia R. S. România, el a stimulat prezentarea lucrărilor de istoria farmaciei la sesiunile de comunicări ale comitetului.

Profesorul Petre Ionescu-Stoian a fost membru al prezidiului Academiei de Științe Medicale și președintele Secției de cercetări farmaceutice din acest for (1969—1985) ; președinte al Societății de Farmacie din U.S.S.M. (1977—1985) ; organizatorul conferințelor și congreselor naționale de farmacie din 1958, 1963 și 1968, și președintele congreselor lor naționale din 1973, 1979 și 1984.

A reprezentat cu prestigiu științele farmaceutice românești peste hotare în calitate de export O.M.S. (1968—1985), a ținut prelegeri și conferințe în cadrul O.M.S., F.I.P. și al altor manifestări științifice internaționale din Italia, Polonia, Franța, Spania, S.U.A. etc.

Chiar și această sumară trecere în revistă a activității și a moștenirii pe care ne-a lăsat-o ne poate da o imagine despre imensul volum de muncă, investiția de idei și cheltuiala de energie pe care profesorul Petre Ionescu-Stoian le-a dăruit fără rezerve din bogata sa zestre, pentru dezvoltarea științelor farmaceutice și ridicarea prestigiului profesiei.

Pentru meritele sale științifice și profesionale deosebite i-au fost acordate ordine și medalii civile și militare ale R. S. România, iar foruri internaționale l-au ales ca membru de onoare (Societatea de Farmacie din Polonia), membru activ (Academia de Științe a statului Illinois — Chicago), membru corespondent (Academia de Farmacie din Paris, Academia Regală de Farmacie din Spania, Societatea de Istorie a Farmaciei din Franța).

Nu putem să nu ne oprim, fie și măcar în treacăt, asupra trăsăturilor omului care, întîlnindu-se de mic cu greutăți, lipsuri și adversități, și-a dăltuit singur personalitatea de tăria oțelului. Dispunea de o energie, vitalitate și o putere de muncă absolut ieșite din comun, dăruite total profesiei noastre. În statura sa nu prea înaltă simțeai că era concentrată o forță fremătătoare, un neastîmpăr care ar fi vrut să cuprindă tot ce s-a făcut și ce nu s-a făcut în profesie. Personalitate proteică, cu o mobilitate tinerească, în aceeași zi putea să conducă o ședință la institut, să țină un curs de specializare, să pregătească o comunicare sau să lucreze după-amiaza cu diverșii săi colaboratori din institut sau de la catedră.

Era de o rară modestie, nu-i plăceau fastul și cuvintele mari, se comporta cu naturalețe și căuta să aibă în toate împrejurările înțelegere și să manifeste un spirit de dreptate.

Foarte exigent cu sine însuși, era firesc să fie exigent cu ceilalți. Nu concepea amînarea, nu se împiedica de obstacole, nu cunoștea sensul cuvintelor „nu se poate". Totul trebuie învins prin voință și perseverență.

Inamic al comodității, al lipsei de disciplină și al superficialității, le sancționa cu o privire rece care spunea totul ; nu ridica glasul, dar tonul sec lăsa să se întrevadă toată nemulțumirea.

Acei care au avut bucuria să lucreze în preajma sa știu însă cîtă bunătate și omenie se întîlneau în ființa cu aspect adesea sever. Cîți dintre colegii noștri nu au simțit sprijinul său în clipe grele, sprijin acordat cu discreție, cu delicatețe și cu generozitate.

S-a stins din viață fulgerător, la 23 aprilie 1985. Trecînd frontierele vieții, imaginea profesorului Petre Ionescu-Stoian prinde contur și mai puternic, iar aureola care îi luminează personalitatea se statornicește între repere obiective care depășesc efemerul.

Figura profesorului Petre Ionescu-Stoian rămîne gravată în panteonul profesiei noastre.

COMEMORĂRI

Profesor Dr. Farm. Petre Ionescu-Stoian

Dispariția profesorului Petre Ionescu-Stoian, președintele Societății de Farmacie și președintele Secției de Cercetări Farmaceutice a Academiei de Științe Medicale — funcții pe care le-a îndeplinit cu pasiune, devotament și o neobișnuită modestie pînă în ultima zi a vieții —, a reprezentat o grea pierdere pentru farmacia română și internațională.

Licențiat al Facultății de Farmacie din București în 1938, doctor în științe farmaceutice în 1941, Petre Ionescu-Stoian a trecut prin toate gradele didactice universitare la Facultățile de Farmacie din București și Cluj. În 1956, o dată cu promovarea sa ca profesor de tehnică farmaceutică la Institutul de Perfecționare și Specializare a Medicilor și Farmaciștilor, a primit și importanta misiune de a organiza și conduce Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice. În cei 20 de ani cît a fost directorul Institutului susmenționat, acest for metodologic și științific s-a ridicat la nivelul cel mai înalt al unei binemeritate afirmări, atît în țară, cît și în străinătate.

Animat continuu de ideea de a îmbunătăți cercetarea și controlul medicamentului, ca și metodologia introducerii medicamentului nou în terapeutică, profesorul Petre Ionescu-Stoian a avut în această privință o contribuție de prim rang ca președinte al Comisiei Medicamentului ; a fost unul din promotorii farmacovigilenței pe plan mondial și inițiatorul acestei activități în țara noastră ; s-a dăruit cu competență și spirit inovator funcției de președinte al Comitetului Farmacopeei Române. A fost redactor responsabil al revistei noastre între anii 1967 și 1973.

Cele peste 140 de lucrări științifice publicate atestă o arie largă de preocupări : tehnică și organizare farmaceutică ; microbiologie ; biochimie ; farmacologie ; farmacoisterie.

Membru corespondent al Academiei de Farmacie din Paris, din 1967, expert OMS pentru Farmacopeea Internațională și Preparate Farmaceutice, din 1969, membru corespondent al Academiei Regale de Farmacie din Spania, din 1969, membru străin al Societății Franceze de Istoria Farmaciei, din 1971, membru de onoare al Societății Poloneze de Farmacie, din 1971, membru activ al Academiei de Științe a Statului Illinois-S.U.A., din 1972, profesorul Petre Ionescu-Stoian a fost un neobosit promotor al manifestărilor științifice și profesionale. A inițiat, organizat sau condus toate conferințele și congresele naționale de farmacie din țara noastră.

Prin decesul profesorului Petre Ionescu-Stoian, farmacia română pierde pe unul dintre reprezentanții săi cei mai de seamă din ultimii 40 de ani.

Comitetul Societății de Farmacie
Uniunea Societăților de Științe Medicale

RECENZII

TEHNICA FARMACEUTICĂ — MANUAL PRACTIC

Bruno M. Colombo,

Organizazzione Editoriale Medico-Farmaceutica, Milano, 1981.

Autorul își propune să pună la dispoziția studenților și a farmaciștilor o lucrare care rezumă experiența sa în industrie și în învățămîntul superior, care să poată răspunde la întrebările esențiale și fundamentale.

Din acest motiv, lucrarea este concepută după un plan particular și original.

Primele patru capitole sînt legate între ele, tratînd despre formele farmaceutice în diferitele lor aspecte formale și tehnice: modul de codificare facilitează informația, cel de al doilea număr al fiecărui cod (imprimat cu cifre îngroșate) din fiecare paragraf făcînd o individualizare a unei forme farmaceutice. Cine consultă lucrarea poate găsi raportul între diferitele forme, „pe verticală" în cadrul aceluiași capitol, iar „pe orizontală" va putea găsi tot ce se referă la o singură formă farmaceutică tratată în diferitele capitole din diverse puncte de vedere: definiție, tehnologie și control.

Capitolele acestea se ocupă deci de formele farmaceutice ca atare (cap. 1), tehnologie și producție (cap. 2), clasificare tehnologică (cap. 3) și controlul fizic al formelor (cap. 4).

Cap. 5, „Materiale de condiționare", e legat și el de capitolele precedente. Cap. 6, „Normele unei bune fabricări", face intrarea în problemele legate de producție și organizare, în vederea obținerii unei producții optime și el e completat de cap. 7, „Modulistica și organizarea producției", în care se explică cum trebuie să fie organizată practic producția, cu exemple de tehnici productive cu efect practic semnificativ.

Ultimele trei capitole abordează probleme de interes mai general: „Controlul statistic", „Previziunea stabilității" și „Biodisponibilitatea".

„Anexele" asigură modalitatea consultării temelor, care uneori sînt greu de reperat. Așa de exemplu „Tabelele auxiliare" permit găsirea corelațiilor între diferitele mărimi fizice care se întîlnesc în mod curent în practică și în literatura tehnică și științifică; ele au fost exprimate cu ajutorul diferitelor unități de măsură, expresie a dezvoltării științei în diferite țări și în timp.

Un mic dicționar în cinci limbi (engleză, italiană, germană, franceză și spaniolă) permite traducerea termenilor tehnici. Lucrarea cuprinde și o bibliografie și un indice analitic pentru reperarea problemelor.

V. Stănescu

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Д. Добреску, Лучия Мургу, Шт. Чилиану, В. Стойческу, Луминица Бралоштицяну, К. Джорджеску, К. Описку — *Фармакодинамические критерии в связи с некоторыми новыми синтетизированными веществами из серии производных оксифенилуксусной кислоты* 65

Василика Антонеску, Ксени Камелия Гицэ, К. Мирчою — *Влияние тензиоактивных веществ на стабильность лекарственного препарата „Фураволидон в форме 0,5%-ной взвеси для употребления в педиатрии“* 73

К. Мирчою, И. Ловин, Раиса Моточеску, Д. Бэлэлэу — *Экспериментальное изучение и теоретическая модель в связи с уступкой активного вещества из фармацевтического геля* 79

Г. Дэнилэ, М. Некифор — *Исследования серии металксантинов. Заметка IV. Некоторые фармако-токсикологические свойства 2, 2, 2-трихлор-1-(8-теофиллинил-гидразино) этанола (ТГ-1 506)* 87

Аурелия Кристя — *Антиспастическое действие* ин витро *некоторых веществ* сесквитерпеновой природы, выделенных из PETASITAS KABLIKIANUS TAUSCH 95

Д. Добреску, Аурелия Кристя, Елимане Ела Марико — *Исследования в связи с лечением экспериментального аллергического энцефаломиелита* (ЕАЕ). 99

П. Петку, Екатерина Андронеску, Е. Бордаш, Виорика Филипаш, Г. Петришор — *Экспериментальные и клинические исследования в связи с Препаратом „Аденостоп“* 103

Ал. Кашкавал, К. Раду, К. Сырбу, Шт. Чилиану, Ал. Кырстя — *Синтез некоторых 3-аминометил-флавонов и родственных производных, обладающих биологической активностью* 109

М. Павелеску, Анета Вербуцэ, Н. Олару — *Исследование толерантности желудка к некоторым сиропам, содержащим хлористый калий* 117

Памятные даты

Рецензии

Рефераты

1986 NOV 13

SUMAR

Pag

D. Dobrescu, Lucia Murgu, St. Cilianu, V. Stoicescu, Luminița Braloștițeanu, C. Georgescu, C. Oniscu — Cercetări farmacodinamice ale unor substanțe nou sintetizate din seria derivaților de acid fenoxiacetic . 65

Vasilica Antonescu, Xeni Camelia Ghiță, C. Mircioiu — Influența substanțelor tensioactive asupra stabilității medicamentului „Furazolidon suspensie 0,5% pentru uz pediatric". 73

C. Mircioiu, I. Lovin, Raisa Motocescu, D. Bălălău — Studiu experimental și model teoretic privind cedarea substanței active dintr-un gel farmaceutic 79

Gh. Dănilă, M. Nechifor — Cercetări în seria metilxantinelor. Nota IV . . Unele proprietăți farmacotoxicologice ale 2,2,2-triclor-1-(8-teofilinilhidrazino) etanolului (TH-1 506) 87

Aurelia Cristea — Acțiunea *antispastică in vitro* a unor substanțe de natură *sesquiterpenică* izolate din *Petasitas kablikianus Tausch* . . 95

D. Dobrescu, Aurelia Cristea, Elimane Ela Mariko — Cercetări privind tratamentul encefalomielitei alergice experimentale (E.A.E.) . . 99

P. Petcu, Ecat. Andronescu, E. Bordaș, Viorica Filipaș, G. Petrișor — Studii experimentale și clinice cu „Adenostop" 103

Al. Caşcaval, C. Radu, C. Sârbu, St Cilianu, Al. Cârstea — Sinteza unor 3-aminometil-flavone și derivați înrudiți cu activitate biologică . 109

M. Pavelescu, Aneta Verbuță, N Olaru — Cercetarea toleranței gastrice a unor siropuri cu clorură de potasiu 117

Recenzii

Referate

In memoriam

„Cititorii din străinătate se pot abona prin ROMPRESFILATELIA — sectorul Export-import presă P. O. Box 12-201 Telex 10376, București, Calea Griviței nr. 64—66".

EDITURA MEDICALĂ

I. P. Informația — c. 2182

41 500

Lei 10

E 2159

66 04 1986 SEP 11

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Gyógyszer

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE :

Redactor responsabil : prof. D. GR. CONSTANTINESCU
Redactor responsabil adjunct : prof. V. STĂNESCU
Secretari responsabili de redacție : conf. VASILICA ANTONESCU
prof. ST. TĂMĂȘDAN

MEMBRI :

Conf. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), prof. V. CIOCÂNELEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRĂU (Iași), farm. I. CRUCEANU, prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FÎRȘIROTU, farm. M. GEORGESCU, prof. I. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, prof. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, prof. D. OȚELEANU, farm. V. POPOVICI (Timișoara), farm. NICULINA POPA, conf. E. PUȘCARU, conf. M. TUCHEL, farm. R. VASILIEV

3

IULIE — SEPTEMBRIE 1986

CONTENTS

Page

V. Zota, Elena Grigorescu, Gh. Zuchi, I. Cornăcel — Studies on the Thiazolidon class 129

Iuliana Popovici, Eliza Gafiţeanu, V. Dorneanu, Steriana Braha, Em. Grigorescu, A. Ionescu, P. Gherasim, Iolanda Merk, Zenovia Pricop, Iulia Vasiliu — Contributions to the preparation of vaginal suppositories on a collagen base 135

Iuliana Popovici, Steriana Braha, Eliza Gafiţeanu, V. Dorneanu, Em. Grigorescu, A. Ionescu, P. Gherasim, Iolanda Merk — Studies on certain collagen gels for endovaginal application 141

N. Bărbulescu, Ioana Şaramet, F. Cocu — The synthesis of new 2-[4'-(arylsulphonil)]-phenyl-4-alkyl(aryl)-thiazoles 149

Crina Maria Popa, Gh. Morait — Contributions to the analytical determination of dipiridamol. Chemical, gravimetric, and redoximetric methods for dosage 159

Ecaterina Andronescu, E. Bordaş, Viorica Filipaş, P. Petcu — The antiinflamatory effects of cupric chllorophyl 167

Klara Buzogany, Viorica Cucu — The accumulation, distribution and conservation dynamics of iridoids in *Leonurus cardiaca L.*, and in *L. villosus Desf.* 173

Ilona Kiss, G. Rácz, G. Tibori — Beta-glycosidic hydrolysis of mono- and sesquiterpenic heterosides from *Angelia archangelica* 177

M. Tămaş, E. Făgărăşan, C. Ionescu — Contributions to the phytochemical study of *Salviae folium* 181

Marioara Monea — The phytochemical study of the *Grossheimia macrocephala species* (Muss. Pusch D. Sosn, A. Takht), *Asteraceae Fam.* 187

Obituary

Reviews

Surveys

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ
A SOCIETĂȚII
DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 10, Sectorul I – Telefon 13.89.73 – 14.10.71

VOLUMUL XXXIV IULIE 3 SEPTEMBRIE 1986

Cercetări în clasa tiazolidonelor

V. Zota, Elena Grigorescu, Gh. Zuchi, I. Cornăcel

Laboratorul de Chimie Farmaceutică, Facultatea de Farmacie, București

REZUMAT *Au fost sintetizați compuși noi din seria 2-imino-4,5-diceto-tiazolidinei prin ciclocondensarea derivaților de tiouree. Substanțele obținute au fost caracterizate prin determinări cantitative de C, H, N, S și spectrometrie în IR și UV.*

Tiouree

Avînd în vedere lucrările noastre anterioare (1, 3, 7), în care am arătat obținerea derivaților acidului 5-tiazolidin-acetic, cu activitate antiinflamatoare și analgezică, precum și lucrările efectuate de R. P. Rao și colab. (5), pentru sinteza 2,4-dicetodiazolidinelor cu activitate antifungică, ne-am propus :

— sinteza unei serii de derivați ai diariltioureei simetric substituite ;

— ciclocondensarea acestora prin tratare cu clorură de oxalil, în scopul obținerii unor noi 4,5-dicetotiazolidine.

H. Ulrich și colab. (6), luînd în studiu reacția dintre derivații ureei și ai tioureei cu clorură de oxalil, a constatat că mono- și 1,3-dialchiltioureele conduc prin ciclocondensare la 5,5-diceto-2-imino-tiazolidine, în timp ce mono- și 1,3-dialchilureele, conduc la acidul parabanic substituit, conform reacției (R = alchil) din fig. 1.

Luînd în considerare activitatea biologică a unor derivați cu nucleu cetotiazolidinic cu activitate hipoglicemiantă și hipolipemică, citați în literatura recentă (4), ca și introducerea în terapeutică a unor substanțe din această clasă (Etozolin, Piprozolin, Ditofen), am urmărit extinderea reacției de ciclocondensare la derivații diariltioureei, în vederea stabilirii unor noi relații între structura chimică și activitatea biologică în această clasă.

Am aplicat schema de reacție din fig. 2, în care R = H ; CH_3 (m și p) ; — OC_2H_5(p) ; — OC_3H_7(p) ; — OC_4H_9(p) ; — OC_5H_{11}(p) ; Cl(m).

Derivații tiazolidin-4,5-dionei sintetizați sînt substanțe solide, cristalizate în paiete pufoase de culoare galbenă sau portocalie ca urmare a prezenței în moleculă a grupelor cromofore (C = O și C = N).

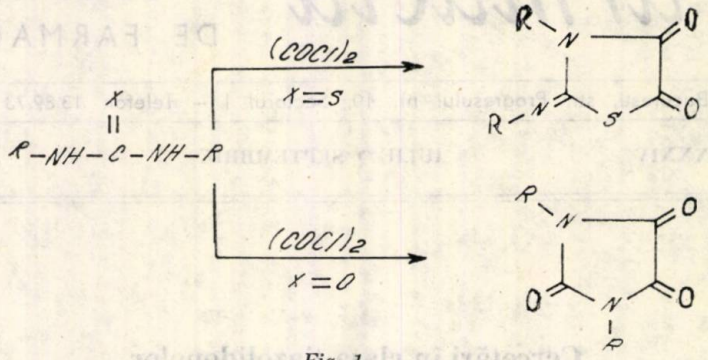


Fig 1.

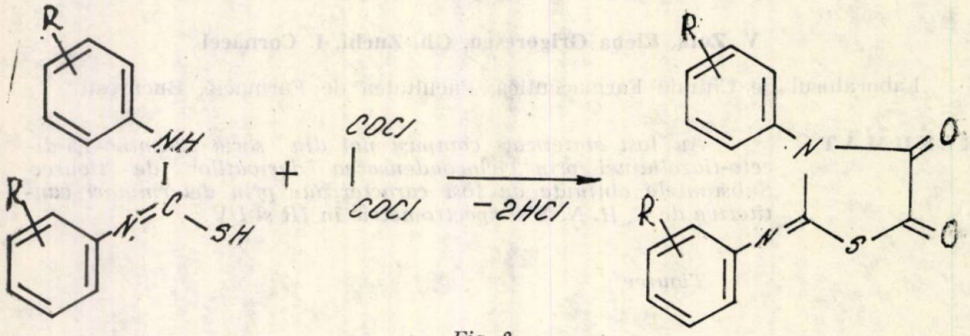


Fig 2.

Au puncte de topire mai mari decît derivații care au servit ca materie primă. Randamentele sînt cuprinse între 61 și 90%. Rezultă produși cu puritate avansată. Purificarea prin cristalizare este greoaie, pe de o parte din cauza solubilității reduse în solvenții organici, iar pe de altă parte datorită izomerizării, care are loc prin încălzire în soluție alcoolică, în derivați ai acidului 2-tio-parabanic substituit (fig. 3).

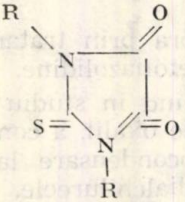
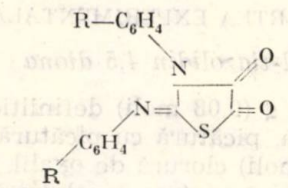


Fig. 3

Confirmarea structurii a fost făcută prin analiza spectrofotometrică în IR și UV. În concordanță cu datele din literatură (2), în spectrogramele compușilor I, IV, V, VII și IX, a fost pusă în evidență vibrația de valență a legăturii C=N (imină) la 1 660 cm^{-1}. De asemenea, apar benzi intense în toți compușii la 1 700 cm^{-1} pentru grupa C=O, corespunzătoare celor două grupe cetonice. Aceste benzi caracteristice au fost remarcate și de H. Ulrich, în structura compușilor dialchilici sinte-

tizați. În plus, în jurul valorii de 800 cm^{-1} apar benzi caracteristice pentru radicalul fenil 1,4-disubstituit ; de asemenea pentru grupa eter la 1 050 cm^{-1}.

Tabelul I



Nr. crt.	R	Formula brută / masa mol.	Analiza cantitativă C	H	N	S	Cl
I	H	$C_{15}H_{10}N_2O_2S$	61,18	3,57	9,93	11,35	
		$M = 282,366$	63,70	4,01	9,68	11,65	—
II	—CH_3(p)	$C_{17}H_{14}N_2O_2S$	65,73	4,09	9,03		
		$M = 310,366$	66,07	4,02	9,40	—	—
III	—CH_3(m)	$C_{17}H_{14}N_2O_2S$	65,73	4,50	9,03		
		$M = 310,366$	66,21	4,79	9,52	—	—
IV	—OC_2H_5(p)	$C_{19}H_{18}N_2O_4S$	61,40	4,90	7,57	8,65	
		$M = 370,416$	61,40	5,04	7,36	8,32	—
V	n—OC_3H_7(p)	$C_{21}H_{22}N_2O_4S$	63,60	5,57	7,03	8,05	
		$M = 398,476$	63,80	6,04	7,40	7,38	—
VI	sec-OC_4H_9(p)	$C_{23}H_{26}N_2O_4S$	64,78	6,10	6,57		
		$M = 426,526$	64,68	5,50	6,90	—	—
VII	izo-OC_5H_{11}(p)	$C_{25}H_{30}N_2O_4S$	66,05	6,65	6,17	7,16	
		$M = 454,571$	66,25	7,10	5,88	6,79	—
VIII	n—OC_5H_{11}(p)	$C_{25}H_{30}N_2O_4S$	66,05	6,65	6,17		
		$M = 454,571$	66,42	6,71	6,30	—	—
IX	Cl (m)	$C_{15}H_8N_2O_2SCl_2$	51,28	2,27	7,98	9,13	20,20
		$M = 351,210$	50,84	3,00	7,79	8,98	20,55

Spectrele în UV, efectuate în etanol absolut la concentrații de 10^{-5}, 10^{-4}, 10^{-3}, înregistrate la un spectrofotometru automat Specord UV. Vis în domeniul 54 000—13 000 cm^{-1}, prezintă maxime de absorbție la 1,34 la 47 640 cm^{-1} (λ = 209 nm) și la 0,8 la 32 760 cm^{-1} (λ = 438,9 nm) pentru compusul I, iar pentru compusul V, maxime de absorbtie la 1,03 la 36 160 cm^{-1} (λ = 304,5 nm), la 1,6 la 35 820 cm^{-1} (λ = 279,1 nm) și

la 1,1 la 32 840 cm^{-1} (λ = 276,5 nm). Considerăm că efectele batocrome care apar la substanțele cercetate în raport cu nucleul benzenic le putem atribui tranzițiilor p-π^* între substituenți și acest nucleu, în raport cu absorbția lui de la 253 nm.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

I. *2-fenilimino-3-fenil-tiazolidin-4,5-diona*

Peste o soluție de 20 g (0,08 moli) definiltiouree în 150 ml dicloretan răcită la 10°, se adaugă, picătură cu picătură, sub agitare, menținînd temperatura, 10,5 g (0,08 moli) clorură de oxalil. Se refluxează amestecul de reacție 60 min., apoi se concentrează soluția în vid la jumătate. După răcire se separă produsul brut (17 g), din care, prin cristalizare din cloroform, se obțin 15 g (Rdt. = 60,9%) substanță de culoare galben-limonie cu P.t. = 229—230°, insolubilă în apă, greu solubilă în alcooli inferiori și acetonă, solubilă la cald în dicloretan și cloroform, foarte solubilă în D.M.S.O.

II. *2-(p-tolilimino)-3-(p-tolil)-tiazolidin-4,5-dionă*

În mod asemănător, 5 g (0,019 mol.) p,p'-ditoliltiouree în 50 ml acetonă anhidră se condensează cu 2—39 g (0,019 mol.), clorură de oxalil. Rezultă 4,5 g (Rdt. = 90%), pulbere galbenă, insolubilă în apă, greu solubilă în cloroform, solubilă în D.M.S.O. ; P.t. = 235°.

III. *2-(m-tolilimino)-3-(m-tolil)-tiazolidin-4,5-diona*

Urmînd aceeași tehnică de lucru, pornind de la 5 g m,m'-ditoliltiouree în acetonă anhidră și 2,39 g clorură de oxalil se obține 4,3 g produs (Rdt. = 80%). Prezintă solubilități asemănătoare. P.t. = 225—228°C.

IV. *2-(p-etoxifenilimino)-3-(p-etoxifenil)-tiazolidin-4,5-diona*

Urmînd aceeași tehnică de lucru și folosind 31,6 g (0,09 mol.) p,p'-dietoxidifeniltiouree, 12,6 g (0,09 mol.) clorură de oxalil și 250 ml dicloretan se obțin 25 g produs (Rdt. = 67,5%) cu P.t. = 257°. Se purifică din acetonă. Este insolubil în apă, solubil în alcool și acetonă la cald, foarte solubil în D.M.S.O.

V. *2-(p-n-propoxifenilimino)-3-(p-n-propoxifenil)-tiazolidin-4,5-diona*

Se aplică tehnica de lucru similară de ciclocondensare, utilizîndu-se 10 g (0,029 mol.) p,p'-di-n-propoxildifeniltiouree și 4,6 g (0,029 mol.) clorură de oxalil în 150 ml dicloretan. Se obțin 10,3 g produs care se purifică din dicloretan. Rezultă 9 g produs pur (Rdt. = 79%) cu P.t. = 227°, ușor solubil în benzen și în toluen la cald, solubil la rece cloroform și D.M.S.O.

VI. *2-(p-sec-butoxifenilimino)-3-(p-sec-butoxifenil)-tiazolidin-4,5-dionă*

Luînd în lucru 3 g (0,008 mol.) p,p'-di-sec-butoxidifeniltiouree și 1,01 g (0,008 mol.) clorură de oxalil în 50 ml dicloretan se obțin 3,5 g (Rdt. = 88%) produs cu P.t. = 202°, care se purifică din dicloretan. Are solubilități asemănătoare.

VII. *2-(p-izoamiloxifenilimino)-3-(p-izoamiloxifenil)-tiazolidin-4,5-dionă*

Se lucrează cu 10 g (0,025 mol.) p,p'-diizoamiloxifeniltiouree și 3,2 g (0,025 mol.) clorură de oxalil în dicloretan ; se obțin 10 g produs, care se purifică din butanol. Rezultă 9 g produs pur (Rdt. = 88,4%), cu P.t. = 185°. Este solubil la rece în D.M.S.O. și cloroform, greu solubil în alcooli inferiori.

VIII. *2-(p-n-amiloxifenilimino)-3-(p-n-amiloxifenil)-tiazolidin-4,5-diona*

Lucrînd cu aceleași cantități ca la produsul IX, se obțin 8 g produs (Rdt. = 70%), cu P.t. = 175°, care se purifică prin cristalizare din acetonă. Prezintă solubilități asemănătoare.

IX. *2-(m-clorfenilimino)-3-(m-clorfenil)-tiazolidin-4,5-diona*

Urmînd o tehnică asemănătoare, din 10 g (0,033 mol.) m,m'-diclorfeniltiouree și 4,2 g (0,033 mol.) clorură de oxalil în 200 ml dicloretan, se obține 8,4 g produs (Rdt. = 75,6%), solubil în D.M.S.O., greu solubil la cald în cloroform și etanol. Se purifică din cloroform : P.t. = 240°.

CONCLUZII

În continuarea lucrărilor noastre asupra derivaților de tiouree, prin ciclocondensarea acestora cu ajutorul clorurii de oxalil s-au obținut nouă noi 2-imino-tiazolidin-4,5-dione, necitate în literatura de specialitate consultată. Am stabilit condițiile de lucru pentru ciclocondensarea derivaților de diariltiouree. Structura noilor compuși dedusă prin sinteză a fost verificată prin determinări cantitative și confirmată prin analiza spectrală în IR și UV.

BIBLIOGRAFIE

1. CRISTEA E. și colab. — Rezumate Sesiuni științifice. București, 1980, p. 206.
2. FLETT M. — Characteristic frequencies of Chem. groups in the infrared. New-York, 1963.
3. GRIGORESCU E., ZOTTA V. — *Farmacia (Buc.)*, 1980, 3, 177.
4. KAURAMATSU YUTAKA și colab. — *Chem. Abstr.*, 1980, 93, 114, 506.
5. RAO R. P. și colab. — *Ind. J. Chem.*, 1979, Sect. B, 18B 4, 377.
6. ULRICH H. și colab. — *J. Org. Chem.*, 1965, *30*, 278.
7. ZOTTA V. și colab. — *Farmacia (Buc.)*, 1982, 3, 129.

Articol intrat în redacție la 17.II.1986

Indicele de clasificare : 615.778.296

SUMMARY

V. Zota, Elena Grigorescu, Gh. Zuchi, I. Cornăcel — STUDIES ON THE THIOZOLIDON CLASS

New compounds have been synthetized, from the 2-imino-4,5-diceto-thiazolidin, by cyclo-condensation of derivatives of thiourea. The substances obtained have been characterized by quantitative determinations of C, H, N, and S, and by IR and UV spectrometry.

РЕЗЮМЕ

В. Зота, Елена Григореску, Г. Зуки, И. Корнэчел — ИССЛЕДОВАНИЯ В СФЕРЕ КЛАССА ТИАЗОЛИДОНОВ

Путем циклоконденсации производных тиомочевины, были синтетизированы новые соединения из серии 2-имино-4-5-дикето-тиазолидина. Полученные, таким образом, вещества были охарактеризованы при помощи количественных определений *C, H, N, S*, а также и спектрометрии в инфракрасном и ультрафиолетовом излучениях.

RECENZIE

PROSTANOIZII : IMPORTANȚA LOR FARMACOLOGICĂ FIZIOLOGICĂ ȘI CLINICĂ

P. M. Moore

Cambridge University Press, 1985, 259 pag.

După cum reliefează însuși autorul în prefața lucrării, puține domenii ale cercetării medicale au progresat atît de rapid în ultimii ani cum au progresat studiile în domeniul prostanoizilor.

Cantitatea mare de informații și concluzii asupra descoperirilor în domeniul prostaglandinelor se cere sintetizată corespunzător pentru cunoașterea exhaustivă a importanței acestui grup de compuși biologici care își găsesc o largă utilizare în terapeutica umană și veterinară. Lucrarea lui P. K. Moore este o astfel de sinteză, amplă și perfectă. Ea scoate în evidență importanța farmacologică, fiziologică și clinică a prostaglandinelor, tromboxanilor și leucotrienelor, pe care le numește prostanoizi — compuși liposolubili sintetizați de către aproape toate celulele organismului și care sînt esențiali pentru buna funcționare a acestuia.

Pe parcursul celor 10 capitole ale lucrării, autorul explică funcțiile prostanoizilor în metabolismul uman.

Capitolul 1 se referă la biosinteza și catabolismul prostaglandinelor, tromboxanilor și leucotrienelor.

Capitolul 2 comentează efectele unor medicamente (corticoizii și antiinflamatoarele nesteroidice) asupra metabolismului acidului arahidonic, recunoscut ca precursor al prostaglandinelor.

Cu capitolul 3 începe prezentarea implicării prostanoizilor în funcționarea normală și patologică a unor organe și sisteme ale organismului. Aici sînt prezentate efectele prostanoizilor asupra inimii și vaselor sanguine.

Capitolul 4 „Prostanoizii și plachetele" reliefează importante date asupra raportului prostaciclină/tromboxan A_2 în starea de sănătate și de boală. Printre bolile cu risc de dezechilibrare a acestui raport se citează : diabetul zaharat, bolile coronariene, microangiopatiile trombotice. Sînt trecute în revistă aspecte cu referire la modul de acțiune a medicamentelor antiagregante — aspirina, sulfinpirazona, dipiridamolul, prostaciclina, dazoxibenul, trapidilul, verapimilul, nitroglicerina și altele.

Capitolul 5 aduce date privind rolul prostanoizilor în funcționarea sistemului reproductiv și utilizarea lor în terapeutica umană și veterinară.

Capitolele 6, 7, 8 se referă la rolul prostanoizilor în funcționarea stomacului, plămînilor și rinichilor.

Capitolul 9 este intitulat „Prostanoizii și sistemul nervos".

Capitolul 10 este o punere la punct a cunoștințelor ce privesc locul prostanoizilor ca mediatori ai inflamației. Sînt prezentate referiri privind prostanoizii și cancerul.

Lucrarea se încheie cu un număr de 423 de referințe bibliografice, majoritatea de dată recentă.

Importanța unui astfel de material documentar este de mare actualitate pentru cercetătorii și practicienii din domeniul medicinii umane și veterinare, viitorul oferind perspective deosebite de utilizare a prostanoizilor în terapeutică.

Silvia Chereches

Contribuţii la realizarea de supozitoare vaginale pe bază de colagen

Iuliana Popovici, Eliza Gafiţeanu, V. Dorneanu, Steriana Braha, Em. Grigorescu, A. Ionescu, P. Gherasim, Iolanda Merk, Zenovia Pricop, Iulia Vasiliu

Facultatea de Farmacie, IM.F. Iaşi

REZUMAT *În cercetarea întreprinsă s-au studiat trei formule de ovule pe baza unui nou excipient indigen, hidrofil biodegradabil — hidrolizatul de colagen H_{08}, asociat masei glicerogelatinoase, în care s-a dispersat totalul alcaloidic din* Chelidonium majus, *rifampicină, tinctură de* Calendula officinalis, *uleiul volatil din* Achilea millefolium *şi lactat de magneziu.*

S-au urmărit parametrii fizico-chimici: aspect, greutate medie, pH, timp de dezagregare, activitatea antimicrobiană şi antifungică.

Evaluarea disponibilităţii in vitro *s-a cercetat prin metoda dializei.*

Preparatele realizate sînt indicate în terapia vaginitelor infecţioase, pentru proprietăţile marcante antifungice, antimicrobiene asociate cu efectul trofic, epitelizant şi protectiv al colagenului.

Colagen
Supozitor rectal

În tratamentul local al infecţiilor vaginale, în general multifactoriale (bacteriene, parazitare, fungice), se utilizează frecvent supozitoare vaginale (ovule) care realizează un contact mai îndelungat al substanţei medicamentoase cu mucoasa vaginală, comparativ cu alte forme farmaceutice, ca : soluţii, irigaţii, aerosoli, unguente sau pulberi.

Din considerente biofarmaceutice, ţinînd seama de locul de aplicare, mucoasa vulvo-vaginală, s-a propus asocierea colagenului, nou excipient hidrofil, indigen, biodegradabil, în formula masei glicerogelatinoase, indicată de F.R.IX pentru prepararea ovulelor (1).

Într-o lucrare anterioară (2) s-au studiat o serie de formule de geluri vaginale, realizate pe bază de colagen SCI nedenaturat 1,7%, în care s-a condiţionat totalul alcaloidic din *Chelidonium maius L.* (familia *Papaveraceae),* în asociere cu uleiul volatil din *Achilea millefolium* şi antibiotice, ca : nistatină, cloramfenicol, rifampicină, sulfat de neomicină şi solvocilin.

În acest studiu s-a utilizat hidrolizatul de colagen, obţinut din colagen supus acţiunii enzimelor proteolitice, proces urmat de purifi-

care și liofilizare. Acest produs își păstrează majoritatea proprietăților colagenului nativ.

Structura de triplu helix trece în cea de ghem, prin distrugerea legăturilor de hidrogen existente în structura inițială. Lanțul de ghem ia forma termodinamic stabilă, ceea ce face va vîscozitatea soluțiilor de colagen să fie mult mai mică la aceeași concentrație și temperatură, decît a colagenului nedenaturat SCI. Acest fenomen are loc pînă la temperatura de 40°C ; peste 40°C se accentuează procesul de denaturare, iar vîscozitatea scade.

S-au studiat două sorturi de hidrolizat de colagen : — produsul H_{08} cu greutate moleculară 20 000 și produsul H_{02} — 270 000 pulberi de culoare alb-gălbuie, hidrosolubile (3—6).

Formula de masă glicero-gelatinoasă, oficializată de F.R.IX, a fost modificată, utilizînd 6% gelatină, în asociere cu cele 2 sorturi de hidrolizat de colagen, în proporție de 3% (tabelul I).

S-a determinat timpul de dezagregare a ovulelor realizate cu excipienții propuși în tabelul I și s-a constatat că, prin asociere cu cantități mari de substanțe pulverulente, crește punctul de fuziune al ovulelor, care are consecințe negative asupra dezagregării, la nivelul zonei vaginale. Aceste cercetări ne-au condus la asocierea în excipienții pentru ovule a uleiului de ricin (formulele V, VII), sau a lecitinei (formulele VI, VIII).

Din tabelul I se constată că excipientul care conține hidrolizat de colagen cu greutate moleculară mică (produsul H_{08}) are timpul de dezagregare mai mic decît la cel cu sortul de hidrolizat de colagen H_{02}. Timpul optim de dezagregare, de 30 min., îl are excipientul propus în formula VIII, excipient care a fost utilizat în experimentările ulterioare.

În acest excipient s-a dispersat totalul alcaloidic din *Chelidonium majus*, uleiul volatil din *Achilea millefolium*, tinctura de *Calendula officinalis*, lactat de magneziu și acid lactic (formula I) ; formula II conține rifampicină, antibiotic cu spectru larg de actiune, iar în formula III s-au asociat componentele din primele două formule (tabelul II). Acidul lactic a fost utilizat pentru transformarea totalului alcaloidic din *Chelidonium majus* în lactați solubili, deoarece s-a constatat că alcaloizii bază, extrași din plantă, nu manifestă o acțiune antimicrobiană certă.

Prepararea ovulelor s-a efectuat pe cale aseptică, prin turnare în forme metalice, realizîndu-se ovule elastice, opace. S-au conservat la loc răcoros, ferit de lumină.

La ovule s-au studiat parametrii fizico-chimici : pH, greutate medie, timp de dezagregare, stabilitate în timp și s-a testat activitatea antimicrobiană. Evaluarea disponibilității *in vitro* s-a urmărit prin metoda dializei.

Greutatea medie a ovulelor s-a determinat conform F.R.IX : rezultatele determinărilor fiind prezentate în tabelul III

La preparare, pH-ul ovulelor este cuprins între valorile 4,62 și 5,70, iar după 6 luni valorile scad la 4,46 respectiv 5,34.

Timpul de dezagregare a ovulelor s-a determinat utilizînd soluția tampon de acid lactic — lactat de calciu (R), cu pH 4 : el este cuprins între 28 și 29 min., valori care se încadrează în limitele indicate de farmacopee (30 min.).

Activitatea antimicrobiană și antifungică a ovulelor studiate s-a cercetat prin metoda difuzimetrică (metoda cu cilindri ; 0,2 g probă), pe două microorganisme test : *Candida albicans* (pentru formula I) ;

Tabelul I

Excipienți pentru ovule

Formula	Ingredientele (g)		Timp de dezagregare determinat experimental (min.)
I (F.R. IX)	Gelatină	2	37
	Glicerină	10	
	Soluție conservantă	4	
II (U.S.P.XX)	Gelatină	4	60
	Glicerină	14	
	Soluție conservantă	2	
III	Gelatină	1	35
	Hidrolizat de colagen H_{02}	0,5	
	Glicernă	10	
	Soluție conservantă	4	
IV	Gelatină	1	33
	Hidrolizat de colagen H_{08}	0,5	
	Glicerină	10	
	Soluție conservantă	4	
V	Gelatină	1	34
	Hidrolizat de colagen H_{02}	0,5	
	Glicerină	9	
	Ulei de ricin	1	
	Soluție conservantă	4	
VI	Gelatină	1	32
	Hidrolizat de colagen H_{02}	0,5	
	Glicerină	9	
	Lecitină	0,5	
	Soluție conservantă	4	
VII	Gelatină	1	32
	Hidrolizat de colagen H_{08}	0,5	
	Glicerină	9	
	Ulei de ricin	1	
	Soluție conservantă	4	
VIII	Gelatină	1	30
	Hidrolizat de colagen H_{08}	0,5	
	Lecitină	0,5	
	Glicerină	9	
	Soluție conservantă	4	

Staphylococcus aureus Oxford (formula II) și pe ambele microorganisme (formula III). Diametrele zonelor de inhibiție, în raport cu perioada de timp urmărită (6 luni) sînt prezentate în tabelul IV.

Se constată o activitate fungistatică și bacteriostatică marcată, în special la formula III (vezi tabelul II), care conține atît totalul alcaloid din *Chelidonium majus*, cît și rifampicina, antibiotic cu spectru larg de activitate. De asemenea, valorile diametrelor zonelor de inhibiție

rămîn nemodificate și la 6 luni de conservare la formulele I și II ; la formula III se constată o mică scădere în timpul urmărit, a zonei de inhibiție, la testarea pe *Staphylococcus aureus*, de la 43 mm la 39 mm, rămînînd constantă valoarea pentru *Candida albicans* — 21 mm.

Tabelul II

Formule de ovule

Ingrediente (g)/X ovule	Formula		
	I	II	III
Total alcaloidic din *Chelidonium majus*	0,75	—	0,75
Ulei volatil din *Achilea millefolium*	0,10	—	0,10
Tinctura de *Calendula officinalis*	1,50	—	1,50
Lactat de magneziu	1,00	1,00	1,00
Rifampicina	—	0,125	0,125
Acid lactic	X picături	X picături	X picături
Gelatina	2,00	2,00	2,00
Hidrolizat de colagen H_{os}	1,00	1,00	1,00
Lecitină	1,00	1,00	1,00
Glicerină	19,00	19,00	19,00
Soluție conservantă	4,00	4,00	4,00

Tabelul III

Parametrii caracteristici ai ovulelor

Formula	Greutatea medie (g)	pH	Timp de dezagregare (min.)
I	3,50	4,62	30
II	3,60	5,65	28
III	3,60	5,70	29

Tabelul IV

Testarea antimicrobiană a ovulelor

Formula	Diametrul zonelor de inhibiție (mm)			
	la preparare	1 lună	3 luni	6 luni
I	20 (C)	20	20	20
II	33 (S)	33	33	33
III	21 (C) 43 (S)	21 40	21 39	21 39

Legenda :
C = *Candida albicans*
S = *Staphylococcus aureus Oxford*

Evaluarea disponibilității *in vitro* a substanțelor medicamentoase din ovulele formulate s-a urmărit prin metoda dializei. Experimentul de dializă s-a efctuat prin membrană de celofan de la rinichiul artificial, după următoarea tehnică de lucru : 1 g ovul s-a dizolvat în 20 ml ser fiziologic, la temperatura de 37°C ; proba s-a introdus în sacul de

celofan, care este dispus într-un dializor, cu ser fiziologic, la temperatura de 37°C. S-a măsurat rezistența electrică (R_x) a soluțiilor și s-a calculat conductivitatea (λ) la intervale de 15 minute, de la începutul experimentului (timpul zero) în vasul exterior. Rezultatele determinărilor sînt prelucrate grafic în fig. 1.

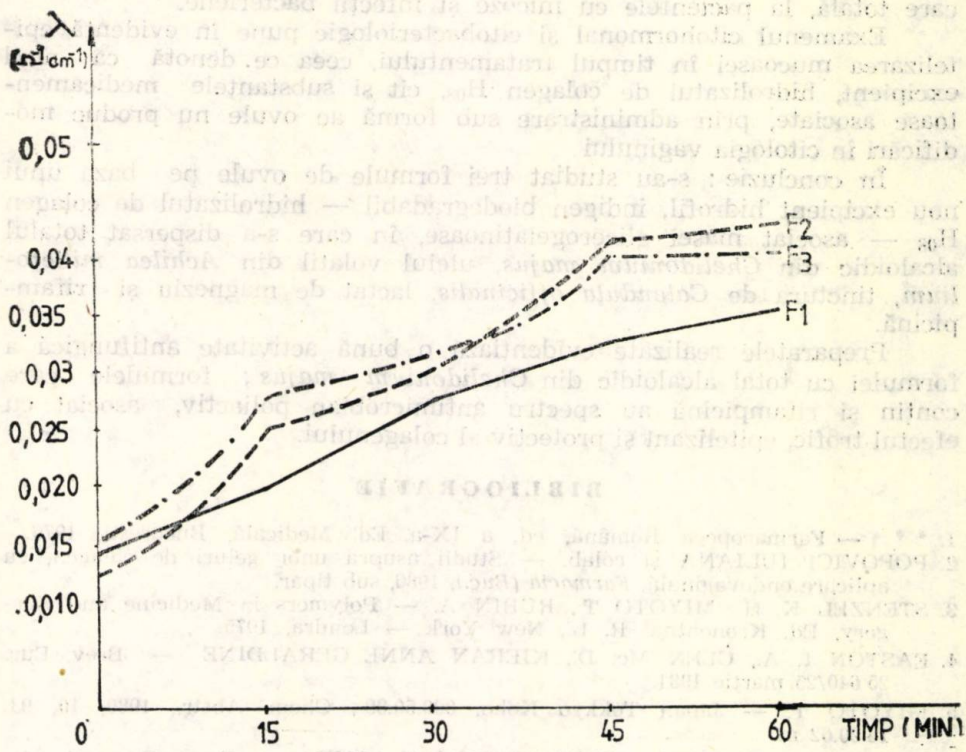


Fig. 1. — Dializa substanțelor medicamentoase din ovule.

Se constată că formulele II și III au o viteză de dializă mai mare comparativ cu formula I, la care valorile conductivității sînt mai scăzute, totuși la un nivel înalt.

Testările *in vitro* ale celor trei formule de ovule, au fost completate cu testări clinice, pe paciente, la Clinica de Obstetrică și Ginecologie a III-a din Iași, ovulele fiind indicate ca antifungice, antimicrobiene, trofice și epitelizante, în terapeutica vaginitelor infecțioase, astfel :

— ovulele cu total alcaloidic din *Chelidonium majus* (formula I) s-au aplicat de 2 ori pe săptămînă, la paciente cu micoze și cervicite ;

— ovulele cu rifampicină (formula II) și cele care asociază totalul alcaloidic și rifampicina (formula III) s-au aplicat zilnic în caz de tumoare pelviabdominală, fibrom uterin, pregătire preoperatorie la cezariene, pregătire vaginală pentru cerclaj, infecții vaginale mixte.

Produsul utilizat ca excipient pentru ovule — hidrolizatul de colagen H_{os} — este bine tolerat biologic de mucoasa vaginală ; nu s-a semnalat nici un fenomen alergic local sau general. *In vivo*, dezagregarea totală a masei de ovul are loc în aproximativ 30 min. Preparatul se dizolvă în lichidul vaginal, are aspect vîscos, de culoare brun-

roşcat, aderă şi se etalează uniform pe mucoasa vaginală. Contactul intim şi îndelungat al substanţelor medicamentoase cu mucoasa vaginală, facilitat de hidrolizatul de colagen H_{08} a determinat experimental reducerea numărului obişnuit de 10—12 administrări ; pentru tratament au fost suficiente 7 prize de administrare, obţinîndu-se vindecare totală, la pacientele cu micoze şi infecţii bacteriene.

Examenul citohormonal şi citobacteriologic pune în evidenţă epitelizarea mucoasei în timpul tratamentului, ceea ce denotă că noul excipient, hidrolizatul de colagen H_{08}, cît şi substanţele medicamentoase asociate, prin administrare sub formă ae ovule nu produc modificări în citologia vaginului

În concluzie : s-au studiat trei formule de ovule pe baza unui nou excipient hidrofil, indigen biodegradabil — hidrolizatul de colagen H_{08} — asociat masei glicerogelatinoase, în care s-a dispersat totalul alcaloidic din *Chelidonium majus*, uleiul volatil din *Achilea millefolium*, tinctura de *Calendula officinalis*, lactat de magneziu şi rifampicină.

Preparatele realizate evidenţiază o bună activitate antifungică a formulei cu total alcaloidic din *Chelidonium majus* ; formulele care conţin şi rifampicină au spectru antimicrobian poliactiv, asociat cu efectul trofic, epitelizant şi protectiv al colagenului.

BIBLIOGRAFIE

1. * * * — Farmacopeea Română, ed. a IX-a, Ed. Medicală, Bucureşti, 1976.
2. POPOVICI IULIANA şi colab. — Studii asupra unor geluri de colagen, cu aplicare endovaginală, *Farmacia (Buc.)*, 1986, sub tipar.
3. STENZEL K. H., MIYOTO T., RUBIN A. — Polymers in Medicine and Surgery, Ed. Kronenthal R. L., New York — Londra, 1975.
4. EASTON I. A., CLEN Mc. D., KIERAN ANNE GERALDINE — Brev. Eur. 25 640/25 martie 1981.
5. MIYOTO T. — Japan Tokkyo Koho, 800.50.89 ; Chem. Abstr., 1980, 10, 93, 12.20.62 m.
6. TRANDAFIR VIORICA, CONSTANTINESCU MARIA — Brev. Romanit., nr. 70 148/15 iulie 1980.
7. LEDGER W. H. — Antibiotics in Obstetrics and Gynecology. Martinius Nijhoff Publishers, Haga — Boston — Londra, 1982.

Articol intrat în redacţie la 24.II.1986.

Indicele de clasificare : 615.418.1:547.963.9

SUMMARY

Iuliana Popovici, Eliza Gafiţeanu, V. Dorneanu, Steriana Braha, Em. Grigorescu, A. Ionescu, P. Gherasim, Iolanda Merk, Zenovia Pricop, Iulia Vasilu — CONTRIBUTIONS TO THE PREPARATION OF VAGINAL SUPPOSITORIES ON A COLLAGEN BASE

Three formulae for ovules were studied, based on a new local hydrophillic, and biodegradable excipient — the H_{08} collagen hydrolysate, associated to the glycerin-gelatin mass in which the total amount of alkaloids were dispersed, obtained from *Chelidonium majus*, as well as rifampicin, tincture of *Calendula officinalis*, the volatile oil from *Achilea millefolium*, and magnesium lactate. The physico-chemical parameters were followed, which included : aspect, median weight, pH, disaggregation time, the antimicrobial and the antifungal activities. The *in vitro* availability was investigated by dalysis. The preparations are indicated in the treatment of infectious vaginitis for their marked antifugal, and antimicrobial properties, associated with the trophic effects, as well as the protective and enhanced epithelization role of collagen.

Studii asupra unor geluri de colagen cu aplicarea endovaginală

Iuliana Popovici, Steriana Braha, Eliza Gafiţeanu, V. Dorneanu, Em. Grigorescu, A. Ionescu, P. Gherasim, Iolanda Merk

Facultatea de Farmacie, I.M.F. Iaşi

REZUMAT

În cercetarea întreprinsă s-au studiat o serie de formule de geluri vaginale, realizate pe baza unui nou excipient hidrofil indigen, biodegradabil — gelul de colagen SCI nedenaturat 1,7%, în care s-a condiţionat totalul alcaloidic din Chelidonium majus, *asociat cu antibiotice ca: nistatina, cloramfenicolul, rifampicina, sulfatul de neomicină şi solvocilin, alături de uleiul volatil din* Achilea millefolium.

Aprecierea calităţii gelurilor vaginale s-a efectuat prin determinarea aspectului, pH, a capacităţii de cedare, prin testarea activităţii antimicrobiene.

Formulele realizate evidenţiază acţiunea antifungică şi antimicrobiană marcată a totalului alcaloidic din Chelidonium majus, *cît şi efectul trofic, protectiv şi curativ al colagenului.*

Colagen
Gelatine

Infecţiile vaginale, în general multifactoriale (bacteriene, parazitare. fungice) beneficiază de tratament cu preparate cu spectru larg de acţiune, care influenţează întreaga biocenoză patologică.

În scopul valorificării superioare a totalului alcaloidic din *Chelidonium majus*, plantă cu mare utilizare în medicina populară, cercetările noastre s-au orientat spre realizarea unor preparate cu o biodisponibilitate optimă în terapia vaginitelor infecţioase, categorie de îmbolnăviri cu incidenţă ridicată, în practica ginecologică. Preparatele vaginale au fost formulate la cererea Clinicii de Obstetrică şi Ginecologie, Iaşi.

La baza cercetărilor întreprinse stau proprietăţile terapeutice ale alcaloizilor (sanguinarina, cheleretrina) din *Chelidonium majus* — antimicrobiene, antifungice, antiinflamatoare, analgezice, antispastice, care au determinat introducerea lor în preparate ginecologice. Acţiunea bacteriostatică se manifestă asupra unor game relativ largi de microorganisme : germenii cei mai sensibili fiind cocii (stafilococul, micrococul, streptococul) (1—3).

Din considerente biofarmaceutice, ţinînd seama de locul de aplicare — mucoasa vulvovaginală —, condiţionarea totalului alcaloidic din *Chelidonium majus* s-a realizat sub formă de gel hidrofil, pe baza unui nou excipient indigen, biodegradabil — colagenul.

Colagenul este caracterizat printr-un conţinut ridicat în aminoacizi, ca : glicină, prolină, hidroxiprolină, acid glutamic, arginină, lizină (4—7).

În cercetările întreprinse s-a utilizat colagenul nedenaturat SCI, cu greutate moleculară 400 000. Solubilizarea cu un randament maxim a macromoleculei se realizează cu soluţie tampon de acid citric-citrat de sodiu 0,2 M la pH = 4 (8—12). Sterilizarea gelului de colagen se poate efectua prin iradiere cu raze ultraviolete, timp de 46—48 ore (3).

În vederea realizării unor preparate vaginale cu eficienţă terapeutică optimă s-a utilizat gelul de colagen 1,7%, care îndeplineşte condiţiile unei bune baze de unguent, cu pH = 3,36—3,37, apropiat de pH vaginal cuprins între 3,8 şi 4,4.

Parametrii caracteristici ai gelului de colagen nedenaturat SCI 1,7% sînt prezentaţi în tabelul I.

Tabelul I

Parametrii caracteristici ai gelului de colagen 1,7%

Aspect : Masă vîscoasă, translucidă, uşor gălbuie, cu miros specific de acid acetic	
Substanţă uscată : (colagen)	1,7%
Azot raportat la conţinutul de colagen :	13—17,3%
Substanţa proteică raportată la substanţă uscată :	73—97,2%
Mertiolat de sodiu (exprimat în mercur pentru 100 g substanţă uscată) :	175—180 mg
pH :	3,36—3,37
Vîscozitate (cP) :	21.736
Punctul critic al modificării consistenţei de gel :	12 ml apă

Capacitatea de cedare (13)	Timp (min., ore)	mm
	10 min.	1
	30 min.	3
	60 min.	5
	20 ore	15

Punctul izoelectric al colagenului nedenaturat SCI este situat la pH 4,5—5,5, cînd gelul devine clar, omogen, dar scade vîscozitatea : pH-ul optim, care conferă o stabilitate de structură, este cuprins între limitele 5,5 şi 6 (14).

Proprietăţile reologice şi vîscozitatea gelului de colagen SCI 1,7% au fost studiate la un vîscozimetru rotaţional Rheotest Typ RV_2 la 20°C ± 1°.

Vîscozitatea gelului de colagen SCI 1,7% are valoarea iniţială de 21 736 (fig. 1), care scade progresiv cu creşterea forţei de forfecare. Gelul are o vîscozitate structurală, în care predomină fenomenul de asociere al macromoleculelor prin legături intermoleculare. Acestea determină formarea unor structuri spaţiale, care se manifestă în procesul de curgere prin pragul de tensiune. Astfel, comportarea pseudo-

plastică începe la valori ridicate ale tensiunii de forfecare (fig. 2), corespunzătoare gradienților mici de viteză, apropiați de gelul de colagen.

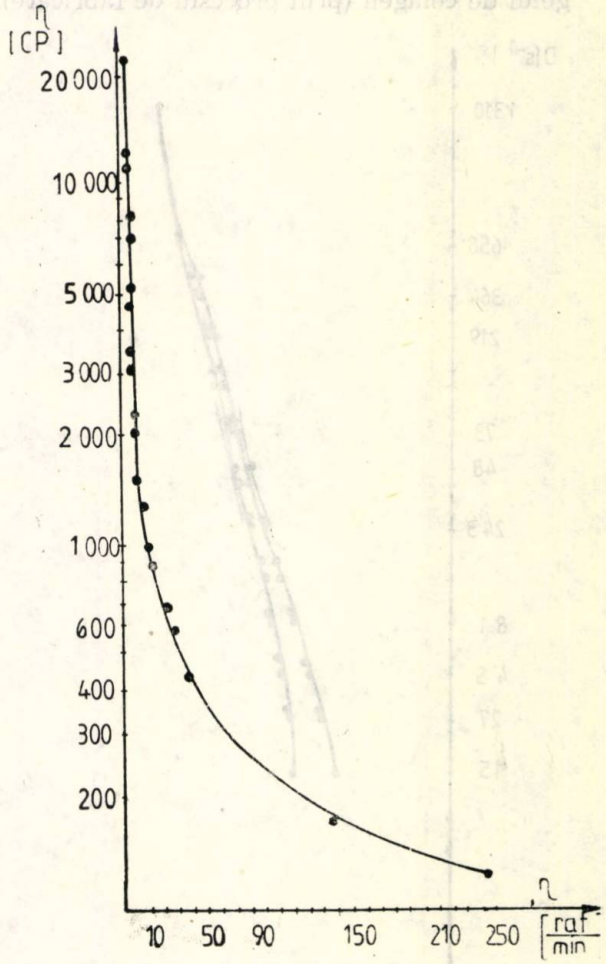


Fig. 1. — Dinamica vîscozității gelului de colagen nedenaturat SCI 1,7%.

Printre gelurile realizate din colagen cu greutate moleculară mare, la viteze mari de forfecare, în sens crescător se formează numai o parte din structura corespunzătoare stării de forfecare, ea continuînd și pe curba descrescătoare, astfel încît valorile se suprapun. Deci energia consumată la forfecare servește la învingerea forței de forfecare și atracție dintre masa moleculelor tridimensionale elicoidale, urmată de destrucția structurală a gelului. Acest fenomen apare pe curbă, sub forma unei mici bucle de histerezis, fapt care apropie colagenul cu greutate moleculară 400 000 de fluidele antitixotrope (reopexe).

Existența unui prag de curgere, la valori mici ale forței de forfecare, permite gelului de colagen să se etaleze pe piele, realizînd un film continuu.

În gelul de colagen nedenaturat SCI 1,7% s-a introdus totalul alcaloidic din *Chelidonium majus* în concentrație de 2%, care trece sub formă de acetat (sare hidrosolubilă), datorită acidului acetic prezent în gelul de colagen (prin procesul de fabricare).

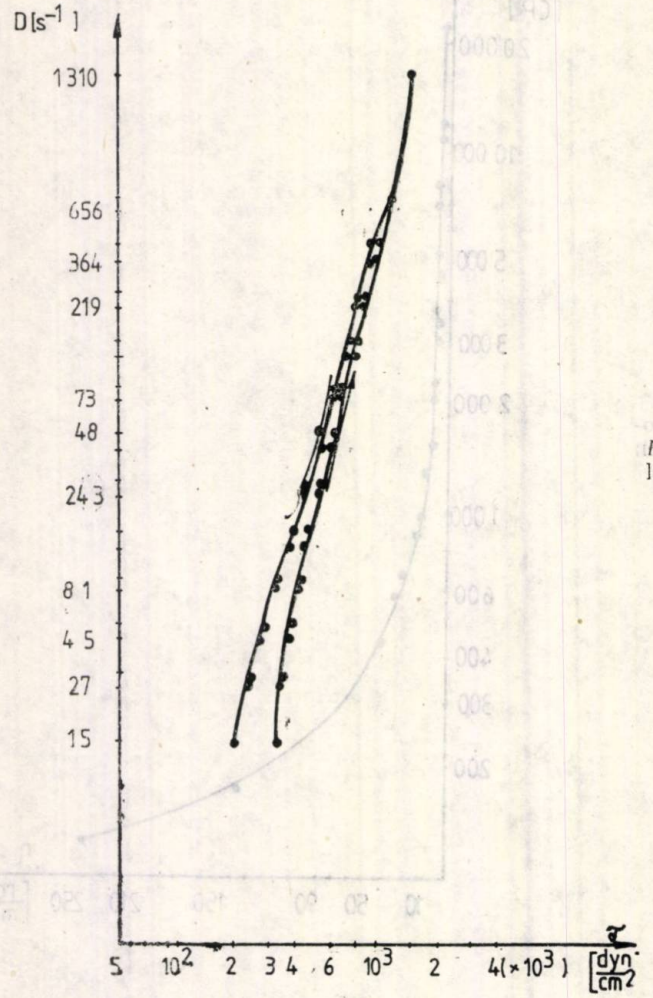


Fig. 2. — Reograma gelului de colagen nedenaturat SCI 1,7%.

Alcaloizii bază extrași din plantă nu manifestă o acțiune antimicrobiană certă.

Incidența crescută a cazurilor de infecții mixte cu microorganisme aerobe sau anaerobe și fungi ne-a condus la asocierea unor antibiotice cu spectru larg de acțiune cît și la utilizarea extractului fluid de *Achilea millefolium,* bogat în azulene (15—17).

S-au realizat un număr de 9 (nouă) formule de geluri vaginale (tabelul II), formula 1 fiind reprezentată de gelul de colagen 1,7% conservat cu alcool benzilic ; formulele 2, 3 și 4 conțin totalul alcaloidic din *Chelidonium majus*, avînd drept conservant fenoseptul ; formulele 5—9 conțin în plus antibiotice ca : nistatină, cloramfenicol, rifampicină, sulfat de neomicină, solvocilin, alături de uleiul volatil din *Achilea millefolium.*

Aprecierea calității gelurilor vaginale realizate s-a efectuat prin determinarea următorilor parametri : aspect, pH., capacitate de cedare (vezi tabelul I) cît și prin testarea activității antimicrobiene a preparatelor.

Tabelul II

Formule de geluri vaginale

Ingredientele (g)	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Acid acetic	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Alcool benzilic	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Total alcaloidic din *Chelidonium majus*	—	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Soluție fenosept 0,2%	—	—	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Ulei volatil din *Achilea millefolium*	—	—	—	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Nistatină	—	—	—	—	3,0	—	—	—	—
Cloramfenicol	—	—	—	—	—	3,0	—	—	—
Rifampicină	—	—	—	—	—	—	0,25	—	—
Sulfat de neomicină	—	—	—	—	—	—	—	3,0	—
Solvocilin	—	—	—	—	—	—	—	—	3,0
Gel de colagen SCI 1,7%	la100								

Tabelul III

pH gelurilor vaginale

Formula	pH/Timp				
	1 zi	15 zile	30 zile	6 luni	9 luni
I	3,12	3,18	3,25	3,28	3,05
II	3,60	3,61	3,62	3,63	3,42
III	3,61	3,63	3,64	3,66	3,44
IV	3,58	3,64	3,65	3,65	3,46
V	3,69	3,74	3,74	3,75	3,57
VI	3,63	3,65	3,65	3,65	3,51
VII	3,51	3,57	3,57	3,57	3,43
VIII	3,61	3,70	3,69	3,69	3,55
IX	3,93	3,98	3,97	3,97	3,87

Gelurile vaginale sînt preparate omogene, în care substanțele medicamentoase sînt dizolvate, emulsionate sau suspendate în gelul de colagen ; preparatele care conțin alcaloizii din *Chelidonium majus* sînt colorate în galben-brun. Valoarea pH-ului gelurilor vaginale studiate (tabelul III) se încadrează în limitele apropiate de pH vaginal, avînd valorile cuprinse între 3,12 și 3,98 și prezintă mici scăderi la 3,05 respectiv 3,87 după 9 (nouă) luni de conservare, modificări nesemnificative.

Evaluarea disponibilității *in vitro* a gelurilor vaginale s-a urmărit prin testarea activității antimicrobiene (metoda difuzimetrică, cu cilindri : 0,2 g probă), utilizînd ca microorganisme test : *Staphylococcus aureus Oxford* și *Candida albicans*. Variația zonei de inhibiție în timp de 6 luni de la preparare este redată în tabelul IV, din care se evidențiază acțiunea antimicrobiană și antifungică marcată a totalului alcaloidic din *Chelidonium majus* ; diametrul zonelor de inhibiție menținîn-

du-se la valori crescute și la 6 luni de conservare. Formulele 2—5 reprezintă valori asemănătoare atît pe *Staphylococcus aureus*, cît și pe *Candida albicans*. În cazul antibioticelor cloramfenicol, rifampicină,

Tabelul IV

Testarea microbiologică a gelurilor vaginale

Data determinării	Formula/Diametrul zonelor de inhibiție (mm)																	
	I		II		III		IV		V		VI		VII		VIII		IX	
	S	C	S	C	S	C	S	C	S	C	S	C	S	C	S	C	S	C
1 zi	8	18	30	28	30	30	31	33	30	31	43	33	40	32	37	30	50	27
1 lună	8	18	30	28	30	30	31	33	30	31	43	33	40	32	37	30	50	27
3 luni	7	16	30	26	30	30	30	31	29	30	40	30	38	30	34	28	48	25
6 luni	2	14	27	22	25	30	20	26	21	24	31	27	30	25	27	25	31	21

Legenda :
S = *Staphylococcus aureus Oxford*
C = *Candida albicans*.

sulfat de neomicină și solvocilin, diametrele zonelor de inhibiție asupra microorganismului *Staphylococcus aureus* sînt mai mari decît asupra *C. albicans*, la aceeași concentrație de 2% total alcaloidic din *Chelidonium majus*. Se constată o potențare a activității antifungice și antimicrobiene la formulele în care pe lîngă totalul alcaloidic din *Chelidonium majus* s-a asociat și un antibiotic.

În concluzie : s-au studiat o serie de formule de geluri vaginale realizate pe baza unui nou excipient indigen, hidrofil, biodegradabil, gelul de colagen nedenaturat SCI 1,7%, în care s-a condiționat totalul alcaloidic din *Chelidonium majus*, asociat cu antibiotice, ca : nistatină, cloramfenicol, rifampicină, sulfat de neomicină, solvocilin, alături de uleiul volatil din *Achilea millefolium*.

Gelurile vaginale au spectru poliactiv și conservabilitate bună, ele evidențiază acțiunea antifungică și antimicrobiană marcată a totalului alcaloidic din *Chelidonium majus*, cît și efectul trofic, protectiv și curativ al colagenului.

BIBLIOGRAFIE

1. CHARTONET J. — Les plantes médicinales a reconnaitre, a préparee, a consommer. Ed. Berger-Lvrault, Paris, 1979.
2. GHEORGHIU A. — Contribuții la studiul speciei *Chelidonium majus L* din România. Teză de doctorat, I.M.F. București, 1971.
3. LIST P. H., HÖRHAMMER L. — Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Band V, Springer Verlag, Berlin, 1976.
4. EASTON I. A., CLEN MC. D., KIERA ANNE GERALDINE — Brevet European 25640/25 martie 1981.
5. MYOTO T. — Japan Tokkyo Koho, 8005089 ; *Chem. Abstr.*, 1980, 93, 10, 192062 m.

6. TRANDAFIR VIORICA, CONSTANTINESCU MARIA — Brev. România 70148/15 iulie 1980.
7. NEGOIȚĂ STELA, BOȚOCAN GETA, POPESCU FILOFTEIA, NICU NICOLETA — *Practica farmaceutică*, 1983, 93—104.
8. CHIRIȚĂ GH. — Tehnologia pielii și a blănurilor, vol. II, Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1969.
9. CIOCA GH. — *Ind. ușoară*, 1972, 5, 282.
10. CIOCA GH. — Brev. Ger., 3034273/2 aprilie 1981 ; *Chem. Abstr.*, 1981, 94, 12. 197570f.
11. STENZEL K. H., MYIOTO T., RUBIN A. — Polymers in Medicine and Surgery. Ed. Kronenthal R. L., New York — Londra, 1975, p. 109.
12. TRANDAFIR VIORICA, BALICA STELUȚA, CONSTANTINESCU MARIA — *Ind. ușoară*, 1980, 27, 9, 386—388.
13. IONESCU STOIAN P. și colab. — Tehnică farmaceutică, Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1974.
14. VINȚI I. — Terapeutica ginecologică și clinică. Ed. Medicală, București, 1974.
15. BATTISA ORLANDO A. — Brevet U.S. 4264493/28 aprilie 1981.
16. LEDGER W. J. — Antibiotics in obstetrics and gynecology. Martinius Nijhoff Publisheres, Haga — Boston — Londra, 1982.
17. STĂNESCU V., SAVOPOL EM. — Incompatibilități medicamentoase. Ed. Medicală, București, 1980.

Articol intrat în redacție la 24.II.1986.

Indicele de clasificare : 615.415.5:547.962.9

SUMMARY

Iuliana Popovici, Steriana Braha, Eliza Gafițeanu, V. Dorneanu, Em. Grigorescu, A. Ionescu, P. Gherasim, Iolanda Merk — STUDIES ON CERTAIN COLLAGEN GELS FOR ENDOVAGINAL APPLICATION.

In the studies mentioned in the paper a series of new formulas were evaluated, for endovaginal gels, obtained on the basis of a new local hydrophilic, biodegradable excipient — the SCI non-denaturated 1.7% collagen gel, in which the total amount of alkaloids from *Chelidonium majus* was incorporated, in association with antibiotics, such as : hystatin, chloramphenicol, rifampicin, neomycin sulphate, and solvocilin, together with volatile oil from *Achilea millefolium*. Evaluation of the quality of vaginal gels was made by assessing their aspect, pH, capacities of delivery, and by testing the antimicrobial effects The formulae obtained stressed the marked antifungal and antimicrobial effects of the total alkaloid extract from *Chelidonium majus*, as well as the trophic, protective and reparatory effects of collagen.

РЕЗЮМЕ

Юлиана Попович, Стериана Браха, Елиза Гафицяну, В. Дорняну, Эм. Григореску, А. Ионеску, П. Герасим, Иоланда Мерк — ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ КОЛЛАГЕНОВЫХ ГЕЛЕЙ ДЛЯ ВНУТРИВЛАГАЛИЩНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

В проведенном авторами исследовании был изучен ряд формул вагинальных гелей, в основе которых был использован новый гидрофильный, подвергаемый биодеградации эксципиент местного происхождения, коллагеновый гель SCI, неденатурированный 1,7%, в который авторы включили все алкалоиды из *Chelidonium majus* в сочетании с антибиотиками, как например: нистатин, хлорамфеникол, рифампицин, сульфат неомицина и сольвоциллин, наряду с летучим маслом из *Achilea millefolium*.

Оценка качества этих влагалищных гелей была сделана при помощи определения общего вида, *pH*, способности отдачи, а также и при проверке их антибактериальной активности.

Выработанные авторами формулы выявили существование выраженного антигрибкового и антибактериальноого действия общего количества алкалоидов, содержащихся в *Chelidonium majus*, а также и трофического, защитного и лечебного действия коллагена.

REFERATE

LIPOZOMII TRANSPORTORI DE MEDICAMENTE ÎN TERAPIA PERCUTANĂ. **L. Krowczynski, T. Stozek** — Pharmazie, 1984, 39, 9, 627—629.

Majoritatea studiilor efectuate pînă în prezent cu lipozomi, ca vectori medicamentoşi intracelulari, au utilizat calea orală şi parenterală.

Studiul cercetărilor poloneze pune în evidenţă posibilităţile şi avantajele administrării lipozomilor în terapia percutană.

Un rol important în biodisponibilitatea unguentelor îl prezintă capacitatea medicamentului de penetrare prin piele. Această capacitate depinde de structura chimică a substanţei medicamentoase, de caracteristicile fizico-chimice ale bazei de unguent şi de starea pielii. Prin anumite procedee, după cum este cunoscut, poate fi îmbunătăţită lipofilia anumitor medicamente, dar mai interesante par a fi procedeele de uşurare a resorbţiei prin încorporarea într-un vector.

Experimentele pe om, prezentate în lucrare, au demonstrat că triamcinolonul încorporat în lipozomi, constînd din lecitină *ex ovo* şi colesterol, prezintă o resorbţie triplă, comparativ cu triamcinolonul încorporat într-o bază obişnuită. Concentraţia de triamcinolon găsită în piele a fost, în comparaţie cu unguentul obişnuit, mult mai mare, în timp ce în sînge s-au găsit concentraţii foarte reduse. Aceasta dovedeşte că poate fi asigurată o resorbţie crescută prin diminuarea reacţiilor secundare.

Sînt prezentate valorile procentuale de absorbţie a triamcinolonului pe 5 probe. Media indică o creştere a resorbţiei triamcinolonului din unguentul conţinînd lipozomi cu triamcinolon faţă de unguentul obişnuit de la 9,21% la 30,46%.

Concluziile acestei lucrări recomandă lipozomii în terapia locală ca oferind posibilitatea utilizării unor concentraţii reduse de substanţă activă şi siguranţă în privinţa evitării reacţiilor adverse.

Silvia Chereches

INFLUENŢA VÎRSTEI ŞI SEXULUI ASUPRA FARMACOCINETICII PARACETAMOLULUI. **A. Bedjaoui** şi colab. — Thérapie, 1984, 39, 4, 353—359.

Cunoscîndu-se posibilitatea apariţiei unor modificări farmacocinetice şi farmacodinamice pe măsura înaintării în vîrstă, s-a luat în studiu paracetamolul, un analgezic-antipiretic frecvent prescris datorită bunei sale toleranţe şi care poate substitui aspirina, mai ales la copii şi vîrstnici.

Paracetamolul este eliminat pe calea metabolică hepatică prin mecanisme de glucorono- şi sulfoconjugare, care, este ştiut, sînt alterate în cursul procesului de îmbătrînire.

S-a studiat farmacocinetica paracetamolului în doza uzuală (500 mg) pe 14 subiecţi în vîrstă de 68—90 ani, cu funcţii hepatice normale, comparativ cu un lot martor (12 subiecţi tineri, cu vîrsta între 21 şi 26 ani). S-a dozat paracetamolul sanguin prin cromatografie lichidă de înaltă performanţă.

S-a conchis că, la subiecţii vîrstnici, are loc o creştere a eliminării paracetamolului. *Clearence*-ul plasmatic scade semnificativ cu vîrsta. În ceea ce priveşte sexul, acesta nu influenţează în mod semnificativ disponibilitatea şi eliminarea acetaminofenolului.

Silvia Chereches

Sinteza unor noi 2- [4'-(arilsulfonil)]-fenil-4-alchil(aril)-tiazoli

N. Bărbulescu *, Ioana Șaramet **, F. Cocu ***

REZUMAT *Folosind reacția Hantzsch a p-fenilsulfoniltiobenzamidelor cu cetone α-halogenate s-au obținut noi compuși tiazolici 2,4-disubstituiți.*

Structura moleculară a noilor compuși a fost dovedită prin analiză spectrală în IR, UV și ^{1}H-RMN.

Lucrînd în condițiile în care literatura indică posibilitatea izolării unor intermediari, nu s-a reușit punerea lor în evidență.

Tiouree
Sinteză

Compușii tiazolici au format obiectul a numeroase cercetări cu caracter fundamental și aplicativ, această clasă cuprinzînd o serie de compuși naturali și de sinteză importanți. Astfel, se cunosc derivați tiazolici care prezintă proprietăți antibacteriene (1—2), antimicrobiene (3—4), de inhibitori ai secreției gastrice (5), cu acțiune tuberculostatică (6), antiinflamatoare și antipiretică (7) etc.

Avînd în vedere aceste proprietăți ale compușilor tiazolici, precum și activitatea tuberculostatică a unor derivați din clasa 4-arilsulfoniltiobenzamidelor (8), se poate considera că ar prezenta interes sinteza unor noi compuși bioactivi în a căror moleculă să fie prezente cele două fragmente structurale.

Obținerea noilor tiazoli 2,4-disubstituiți

Pentru obținerea acestor compuși noi, s-a recurs la transformarea în tiazolii corespunzători a unor 4-arilsulfoniltiobenzamide obținute anterior (8). Prin tratarea acestora cu cetone α-halogenate în condițiile reacției Hantsch rezultă compuși tiazolici 2,4-disubstituiți.

4-arilsulfoniltiobenzamidele utilizate în aceste studii au fost obținute din amidele acizilor 4-arilsulfonilbenzoici (9), prin tratare cu pentasulfură de fosfor (8). Cetonele α-halogenate necesare pentru reacția de condensare au fost următoarele : 1,3-dicloracetona, bromura de fenacil și bromura de 4-bromfenacil.

* Facultatea de Tehnologie Chimică, Institutul Politehnic București.
** Facultatea de Farmacie, I.M.F. București.
*** Institutul de Cercetări Chimico-farmaceutice, București.

În prima variantă, (A_1), se refluxează soluția de reactanți în etanol timp de 4 ore, apoi se îndepărtează cea mai mare parte a solventului prin distilare, obținîndu-se tiazolul 2,4-disubstituit, sub forma unui produs cristalizat care se izolează prin filtrare și se purifică prin recristalizare. Cea de a doua variantă de sinteză, (A_2), adaptată după condițiile menționate în literatură (12), realizează reacția de condensare în mediu de acetonă anhidră la temperatura camerei sau la temperaturi de 5—15°C, timp de 4 ore și conduce la aceiași compuși tiazolici.

Se admite (10) că reacția unei tioamide aromatice cu o cetonă α-halogenată are loc prin substituția nucleofilă a atomului de halogen din cetona halogenată cu atomul de sulf tioamidic, obținîndu-se în funcție de condiții, un intermediar aciclic iminotioeteric (11), o hidroxitiazolină (12) sau direct tiazolul. Astfel, în cazurile în care radicalul α-halogencetonei este voluminos, datorită efectelor sterice, ciclizarea este împiedicată și se poate izola intermediarul iminotioeteric. Obținerea intermediarului hidroxitiazolinic sau a tiazolului este determinată atît de natura α-halogencetonei și a tioamidei, cît și de condițiile de lucru. Astfel, dacă reacția se conduce în mediu de acetonă anhidră la temperatura camerei, în majoritatea cazurilor se izolează hidroxitiazolina, în timp ce efectuarea reacției în mediu de etanol la reflux conduce direct la tiazol.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

În tabelul I sînt prezentate formulele moleculare și de structură ale tiazolilor sintetizați, rezultatele analizei elementare cantitative de carbon, hidrogen și azot, temperaturile de topire și randamentele.

Noii tiazoli sînt solizi, cu temperaturi de topire în general mai scăzute decît ale tioamidelor, în cazul în care radicalul din poziția 4 este alchil, și mai mari în cazul prezenței unui radical aromatic în aceeași poziție.

Rezultatele analizei elementare confirmă formulele moleculare deduse din ecuațiile chimice de sinteză.

CARACTERIZĂRI SPECTRALE

Spectre de absorbție în IR

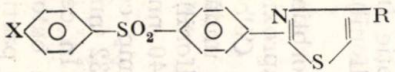
Esențial pentru confirmarea ciclizării tioamidelor — materii prime — la tiazoli este absența din spectru a benzilor de absorbție intense caracteristic vibrațiilor de valență ale grupei NH din tioamidă din domeniul 3 450—3 150 cm^{-1} și a benzii de absorbție foarte intense, atribuită vibrațiilor cuplate δNH_2 și νCN, situată în general la valori cuprinse între 1 640 și 1 625 cm^{-1}.

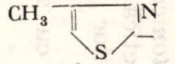
Prezența nucleului tiazolic nu poate fi pusă în evidență prin benzile de absorbție caracteristice nucleului, întrucît benzile tiazol I, tiazol II din regiunea 1 600—1 475 cm^{-1} se suprapun în cazul compușilor sintetizați peste benzile de absorbție datorate vibrației de valență a legăturii C—C, νC—C, din nucleele aromatice (1 600, 1 480, 1 450 cm^{-1}).

Benzile de absorbție datorate vibrației de valență a legăturii C—H, νC—H din nucleul tiazolic apar la valori apropiate (3 100—3 000 cm^{-1}) de cele datorate vibrației de valență νC—H din nucleul benzenic, nefiind astfel utile pentru confirmarea structurii.

Tabelul I

2-[4'-(Arilsulfonil)-fenil]-4-R-tiazoli (I-XII)



Nr. compus	X	R	T.t. °C*	Randament (%) (metoda)	Formula moleculară	C% calc. / găsit	H% calc. / găsit	N% calc. / găsit
I	H	CH_3	180	75 (A_1) 70 (A_2)	$C_{16}H_{13}NO_2S_2$ 315,41	60,73 61,10	4,15 3,90	4,44 4,70
II	Cl	CH_3	162	78 (A_1) 76 (A_2)	$C_{16}H_{12}ClNO_2S_2$ 349,85	54,92 55,20	3,46 3,47	4,00 4,30
III	Br	CH_3	176	80 (A_1) 79 (A_2)	$C_{16}H_{12}BrNO_2S_2$ 394,31	48,73 49,10	3,07 3,45	3,55 3,80
IV		CH_3	158	70 (A_1)	$C_{20}H_{16}N_2O_2S_3$ 412,55	58,24 58,50	3,90 3,75	6,79 7,10
V	H	C_6H_5	180	84,30(A_1)	$C_{21}H_{15}NO_2S_2$ 377,47	66,82 66,91	4,00 4,40	3,71 3,90
VI	Cl	C_6H_5	216	85 (A_1)	$C_{21}H_{14}ClNO_2S_2$ 411,91	61,22 61,60	3,42 3,28	3,40 3,20
VII	Br	C_6H_5	233	86 (A_1) 72 (A_2)	$C_{21}H_{14}BrNO_2S_2$ 456,37	55,26 55,46	3,09 2,70	3,69 3,80
VIII		C_6H_5	178	75 (A_1) 70 (A_2)	$C_{30}H_{20}N_2O_2S_3$ 536,69	68,70 69,00	5,17 5,20	5,22 5,50
IX	H	p—BrC_6H_4	219	87 (A_1) 81 (A_2)	$C_{21}H_{14}BrNO_2S_2$ 456,37	55,26 55,50	3,09 3,30	3,07 3,25
X	Cl	p—BrC_6H_4	217	89 (A_1) 86 (A_2)	$C_{21}H_{13}BrNO_2S_2$ 490,83	51,38 51,50	2,67 2,32	2,85 2,95
XI	Br	p—BrC_6H_4	230	90 (A_1) 85 (A_2)	$C_{21}H_{13}Br_2NO_2S_2$ 535,29	47,30 47,50	2,44 2,60	3,01 3,30
XII	p—BrC_6H_4	p—BrC_6H_4	260	80 (A_1) 78 (A_2)	$C_{30}H_{18}Br_2N_2O_2S_3$ 794,49	51,08 51,30	2,61 2,50	4,03 4,30

* — Benzen, eter de petrol.

Benzile de absorbție datorate vibrației de deformație νC—H, ale atomilor de hidrogen legați de nucleele aromatice apar la valori cuprinse între 900 și 700 cm^{-1}, numărul și poziția lor depinzînd de gradul de substituție a nucleelor aromatice corespunzătoare.

În seria de compuși în care în poziția 4 este prezent radicalul metil se observă în spectru apariția benzii caracteristice vibrației de valență νCH_3 asim. la 2 925 cm^{-1} și νCH_3 sim. la 2 850 cm^{-1}. Grupa sulfonil este reprezentată de benzi situate între 1 310 și 1 290 cm^{-1} (νSO_2 asim.) și 1 160—1 150 cm^{-1} (νSO_2 sim.).

Pentru compușii care conțin atomi de clor sau brom apar benzi datorate vibrațiilor de valență la νC—Cl 780 și νC—Br la 605 cm^{-1}.

În figura 1 este prezentat spectrul în IR al 2-[4′-(4″-clorfenilsulfonil)]-4-metiltiazolului.

Spectre de absorbție în UV

Spectrele de absorbție în UV ale compușilor sintetizați prezintă unele caracteristici. Benzile sînt largi situate la valori λmax. de 205—207 nm (Σ = 20 000—35 000) ; 240—265 nm (Σ = 13 000—18 700) ; 310—335 nm (Σ = 14 500—18 500).

În figura 2 sînt prezentate comparativ spectrele de absorbție în UV ale 2-[4′-(fenilsulfonil)-fenil]-4-metiltiazolului și 2-[4′-(fenilsulfonil)-fenil]-4-feniltiazolului în metanol absolut.

Se observă că cei doi compuși prezintă trei benzi largi de absorbție, datorate tranzițiilor de tip π—π.* Prima bandă se situează la aproximativ aceeași valoare (λmax = 205—207 nm), în ambii compuși. Celelalte două benzi diferă foarte mult atît prin valoarea lungimii de undă, cît și prin intensitatea absorbției. În spectrul UV al 2-[4′-(fenilsulfonil)-fenil]-4′-metiltiazolului, banda a doua se află la λmax. = 240 nm (Σ = 13 091), iar banda a treia la 315 nm (Σ = 18 679), în timp ce aceleași benzi se găsesc la λmax = 260 nm (Σ = 31 408) și 332 nm (Σ = 14 438) în cazul 2-[4′-(fenilsulfonil)-fenil]-4-feniltiazolului. În cel de al doilea caz, benzile de absorbție sînt foarte mult deplasate batocrom, datorită formării unui sistem conjugat polinuclear (la care participă și nucleul tiazolic), care conține un nucleu benzenic mai mult decît primul compus, conjugarea extinsă pe mai multe nuclee conducînd în final la efecte puternic batocrome.

Din spectrele în UV ale compușilor sintetizați lipsește banda de absorbție de la 406—408 nm atribuită tranzițiilor de tip n—π* din grupa C=S a tioamidelor, desființată prin ciclizarea acestora.

Spectre de rezonanță magnetică protonică

Spectrele de rezonanță magnetică protonică ale compușilor sintetizați evidențiază existența protonilor aromatici, cărora le corespunde semnale la δ = 7,50—8,30 ppm.

Compușii tiazolici substituiți cu grupa metil prezintă în spectru un dublet la δ = 2,48—2,50 ppm.

În figura 3 este prezentat spectrul ^{1}H-RMN al 2-[4′-(4″-bromfenilsulfonil)-fenil]-4-metiltiazolului. Se observă că cei patru protoni ai nucleului aromatic legat direct de ciclul tiazolic HA, HA′, HB, HB′ apar sub forma unui singlet la δ = 8,2 ppm ; cei patru protoni legați de nucleul aromatic substituit cu brom, HA_1, HA_1′, HB_1, HB_1′, apar sub forma unui singlet la δ = 7,98 ppm.

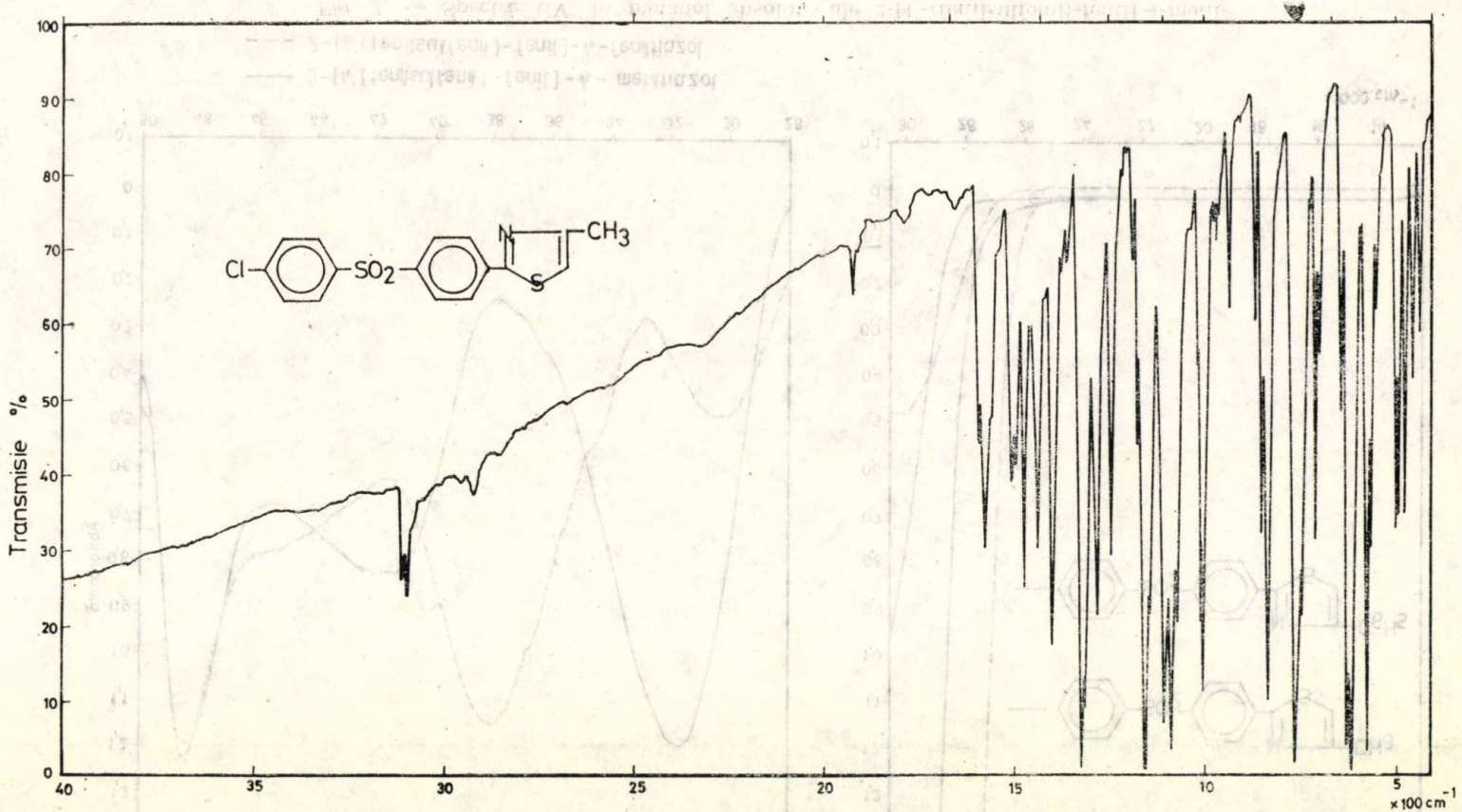


Fig. 1. — Spectrul IR. al 2-[4′-(4″-clorfenilsulfonil]-4-metiltiazolului KBr.

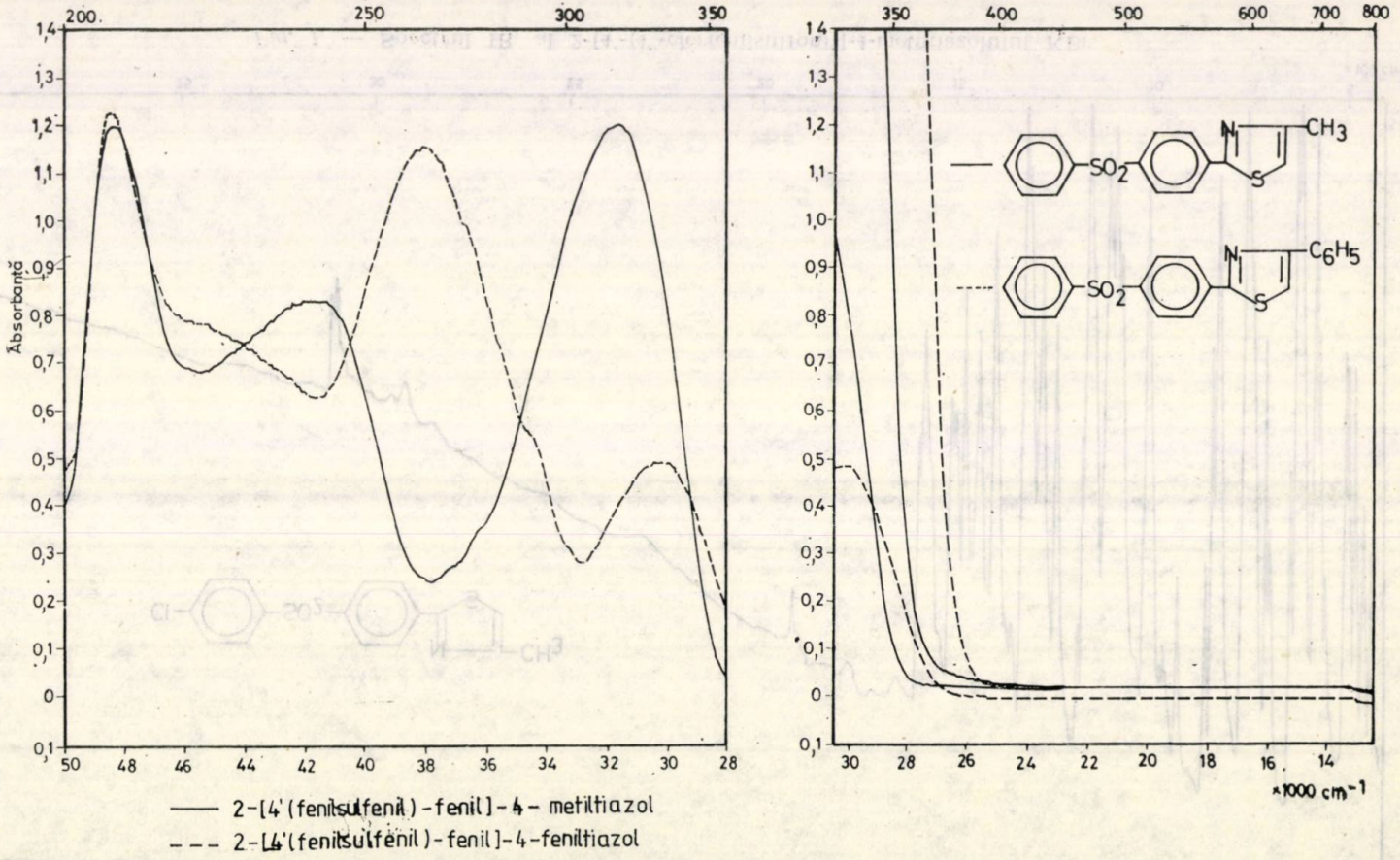


Fig. 2. — Spectre UV în metanol absolut ale 2-[4'-(fenilsulfonil)-fenil]-4-metiltiazolului și 2[4'-(fenilsulfonil)-fenil]-4-feniltiazolului.

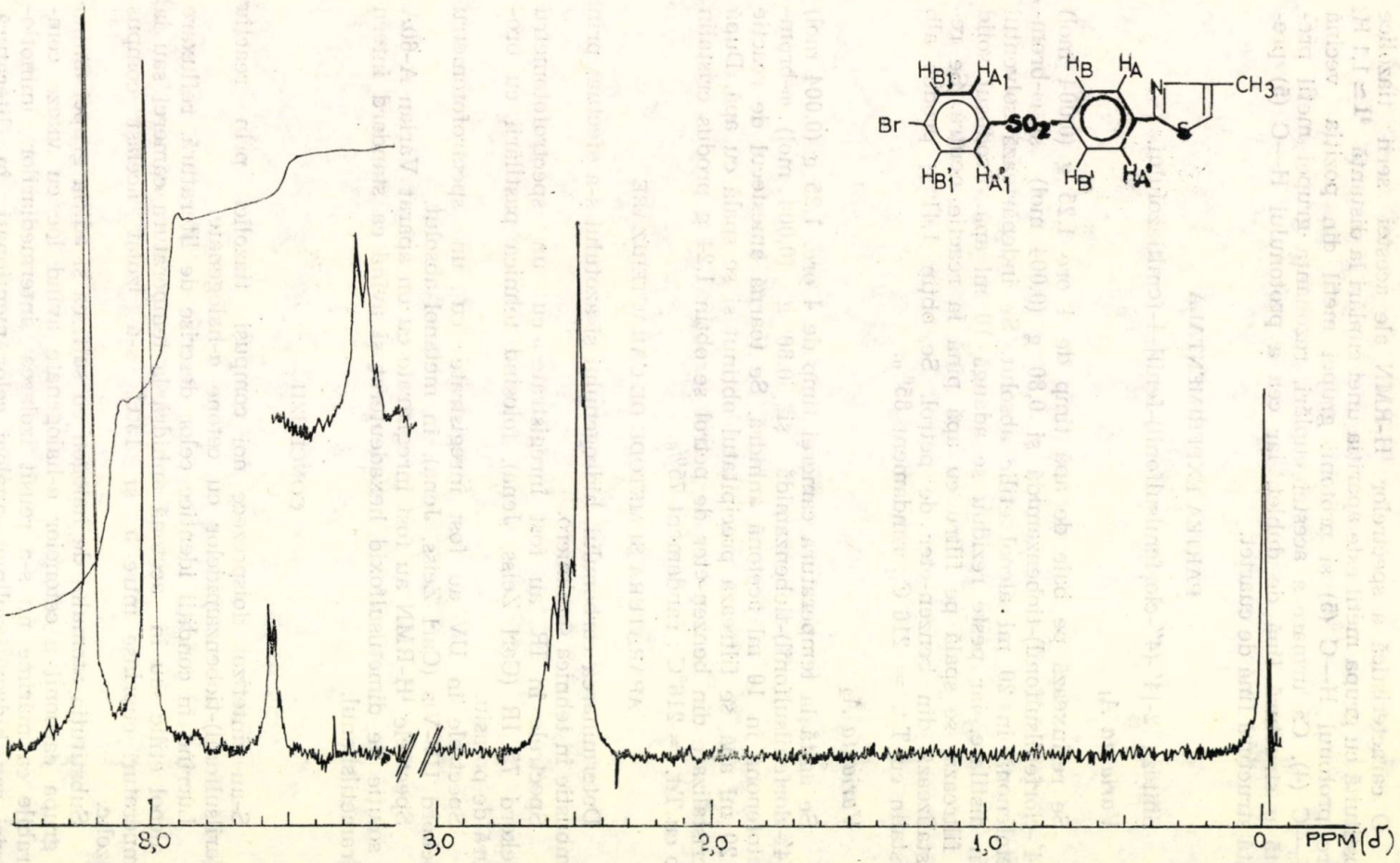


Fig. 3. — Spectrul ^{1}H-RMN al 2-[4′-(4″-bromfenilsulfonil)-fenil]-4-metiltiazolului.

O caracteristică a spectrelor ^{1}H-RMN ale acestei serii tiazolice substituită cu grupa metil este apariția unei cuplări la distanță $^4I \simeq 1{,}1$ Hz între protonul H—C (5) și protonii grupei metil din poziția vecină CH_3—C (4). Ca urmare a acestei cuplări, rezonanța grupei metil prezintă o structură fină de dublet, iar cea a protonului H—C (5) prezintă structură fină de cuartet.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Sinteza 2-[4′-(4″-clorfenilsulfonil)-fenil]-4-feniltiazolului.

Varianta A_1

Se refluxează pe baie de apă timp de 4 ore 1,25 g (0,004 mol) 4-(4′-clorfenilsulfonil)-tiobenzamidă și 0,80 g (0,004 mol) și ω-bromacetofenonă în 20 ml alcool etilic absolut. Se îndepărtează solventul prin distilare, iar peste reziduu se adaugă 10 ml apă. Produsul solid se filtrează, se spală pe filtru cu apă pînă la reacție neutră. Se recristalizează din benzen-eter de petrol. Se obțin 1,41 g produs alb cristalin cu T.t. = 216°C ; randament 85%.

Varianta A_2

Se agită la temperatura camerei timp de 4 ore, 1,25 g (0,004 mol) 4-(4′-clorfenilsulfonil)-tiobenzamidă și 0,80 g (0,004 mol) ω-bromacetofenonă în 10 ml acetonă anhidră. Se toarnă amestecul de reacție în 20 ml apă, se filtrează precipitatul obținut și se spală cu apă. După recristalizare din benzen-eter de petrol se obțin 1,24 g produs cristalin alb cu T.t. = 216°C ; randament 75%.

APARATURĂ ȘI METODE DE CARACTERIZARE

Determinarea carbonului, hidrogenului și azotului s-a efectuat prin combustie în tehnica semimicro.

Spectrele în IR au fost înregistrate cu un spectrofotometru Spekord 75 IR (Carl Zeiss, Jena), folosind tehnica pastilării cu bromură de potasiu.

Spectrele în UV au fost înregistrate cu un spectrofotometru Spekord UV-Vis (Carl Zeiss, Jena), în metanol absolut.

Spectrele ^{1}H-RMN au fost înregistrate cu un aparat Varian A-60A în soluție de dimetilsulfoxid hexadeuterat și avînd ca standard intern tetrametilsilanul.

CONCLUZII

S-au sintetizat doisprezece noi compuși tiazolici prin reacția 4-(arilsulfonil)-tiobenzamidelor cu cetone α-halogenate.

Lucrînd în condiții identice celor descrise de literatură, refluxare în alcool etilic sau în acetonă anhidră la temperatura camerei sau la temperaturi cuprinse între 5 și 15°C, s-a izolat același compus tiazolic.

Substituția atomului de halogen cu sulf, ca și adiția grupei amino la grupa carbonil a cetonelor α-halogenate avînd loc cu viteze comparabile ca mărime nu s-a reușit izolarea intermediarilor iminotioeterici sau hidroxitiazolinici, analogi celor menționați în literatură.

BIBLIOGRAFIE

1. DESHPANDA R. N., NARGUND K. S. — *J. prakt. Chem.*, 1974, 310, 349.
2. PATIL V. H., INGLE D. B. — *J. Ind. Chem. Soc.*, 1979, 56, 12, 1 243.
3. SMIRNOV V. A., LIPCHIN A. E., RÎȘCHINA T. B. — *Khim. Farm Zh.*, 1972, 6, 24.
4. SMIRNOV V. A., LIPCHIN A. E. — *Khim. Geterotsikl. Soedinen*, 1971, 1 369.
5. ROSS B. C., MICHAEL J. D. — Europ. Pat. Appl. E. P. 102026 (1984) ; *Chem. Abstr.*, 1984, 101, 72729 W.
6. PENDALWAR S. L., CHAUDARI D. T., MADHUBEN P. R. — *Bull. Hafkine Inst.*, 1980, *8*, 1, 33 ; *Chem. Abstr.*, 1982, 97, 55 722.
7. * * * — Hisamitsu Pharmaceutical Co. Inc. JPN, Kokai Tokkyo Koho, J. P. 59 25380 ; *Chem. Abstr.*, 1984, 101, 151831 b.
8. SARAMET IOANA, COCU F. — *Rev. Chimie (Buc.)*, 1981, 32, 855.
9. MAVRODIN AL., ZOTTA V., STOENESCU M., OȚELEANU D. — *Pharm. Zentralhalle*, 1956, 9, 353, 1957, 10, 509.
10. HANTZSCH A., WEBER H. J. — *Ber. dtsch. Chem. Ges.*, 1887, 20, 3 118.
11. BABADJAMIAN A., GALLO R., METZGER J. — *J. Heterocyclic Chem.*, 1976, 13, 1 205.
12. BABADJAMIAN A., METZGER J., CHANON M. — *J. Heterocyclic Chem.*, 1975, 12, 643.

Articol intrat în redacție la 24.III.1986.

Indicele de clasificare : 615.778.296

SUMMARY

N. Bărbulescu, Ioana Șaramet, F. Cocu — THE SYNTHESIS OF NEW 2-[4'-(ARYLSULPHONIL)]-PHENYL-4-ALKYL(ARYL)-THIAZOLES

The authors have used the Hantzsch reaction with p-phenylsulphonilthiobezamides and alpha-halogenated cetones, for obtaining new 2,4-disubstituted thiazolic compounds. The molecular structure of the new compounds was demonstrated by IR and UV spectral analysis, and by ^{1}H-NMR. Working in conditions indicated by the specialized literature as allowing for the possibility of isolating intermediaries, these could not be evidenced.

РЕЗЮМЕ

Н. Бэрбулеску, Иоана Шарамет, Ф. Коку — СИНТЕЗ РЯДА НОВЫХ 2-[4'-(АРИЛСУЛЬФОНИЛ)] -ФЕНИЛ-4-АЛКИЛ/АРИЛ)-ТИАЗОЛОВ/

При помощи реакции Гантсха *p*-фенилсульфонилтиобензамидов с α-галогенсодержащими кетонами, авторы получили ряд новых 2,4-двухзамещенных тиазоловых соединений.

Молекулярная структура новых соединений была доказана спектральным анализом в инфракрасном, ультрафиолетовом и ^{1}H—RMN излучениях.

Исследование было проведено в условиях, в которых научная литература по специальности указывает на возможность выделения некоторых промежуточных соединений, однако автором выявить их не удалось.

REFERATE

AGENȚII CHELATORI ÎN MEDICINĂ. **D. R. Williams, B. W. Halstead,** J. clin. Toxicol., 1982/83, 19/10 1 081—1 115 ; cit. în : Excerpta med. Toxicology, 1984, 3, 6, 52, 281 1984, 3, 6, 52, 281(1488).

În anii din urmă se remarcă o creștere a importanței oligoelementelor în mediu, a rolului dublu al acestora, ca factori de nutriție esențiali, pe de o parte, și ca agenți toxici, pe de altă parte. Această natură aparent ambivalentă a oligoelementelor este cunoscută ca o continuitate în cadrul curbei doză-răspuns. Răspunsul în cadrul curbei fiind în funcție de dozaj, protejează supraviețuirea organismului de la starea de deficiență pînă la starea normală de sănătate, toxicitate și moarte.

Lucrarea se ocupă de efectele toxice în cadrul curbei doză-răspuns și de utilizarea agenților chelatori pentru înlăturarea cantităților excesive de ioni metalici, care produc efectele toxice. Metalele incluse sînt : 1) ionii de metale grele — Pb, Hg, Ca ; 2) oligoelementele esențiale, toxice în cantități excesive — Cr, Co, Cu, Fe, Mn, Mo, Se, Zn ; 3) ionii metalici mai puțin obișnuiți — Al, Sb, As, Be, Ni, Te, Th, Sn. De asemenea sînt discutate metalele radioactive.

Terapia prin chelatare este o formă de tratament care are ca scop eliminarea ionului metalic din poziția moleculară în care produce leziuni biochimice. Stabilitatea *in vivo* a chelatului metalic este afectată de constanta de stabilitate, concentrația ionilor de hidrogen (pH), competiția liganzilor pentru alți ioni metalici sau a alter ioni față de liganzi, tendința metalului de a forma hidroxizi insolubili, distribuirea și metabolismul chelatului și competiția compușilor biochimici pentru complexarea ionului metalic.

Eficacitatea terapiei prin chelatare depinde de selecția celui mai potrivit agent chelator pentru eliminarea controlată a unui ion metalic nedorit. Liganzii care se folosesc în mare măsură în dezintoxicarea cu ioni metalici sînt : dimercaprolul sau B.A.L. *(British antilewisite)*, unithiol, penicilamina, acizii poliaminocarboxilici (seria E.D.T.A.), desferioxamina și ditizona. Toxicitatea este în general dependentă fie de chelatul metalic, fie de ligandul care elimină ionii metalelor esențiale.

Terapia prin chelatare este un procedeu nepericulos cînd se administrează în mod corespunzător. Reacțiile toxice pot apare cu frecvență mai mare cînd clinicianul folosește un dozaj exagerat, rapid. Terapia prin chelatare este necesar să se aplice încet, pe o durată de timp cît mai largă, pentru a permite organismului să se adapteze și pentru ca statusul în oligoelemente al pacientului să fie monitorizat întrutotul.

Silvia Chereches

CAUZELE MEDICAMENTOASE ALE SINDROMULUI LYELL, **J. C. Roujeau** și colab., Thérapie, 1984, 39, 434—437.

Sindromul Lyell este o necroliză acută a tuturor straturilor epidermice, care ajunge pînă la dezlipirea epidermei, cu un aspect de arsură.

Mecanismele patogene care duc la această necroliză rămîn încă necunoscute. Este evocat uneori un fenomen de hipersensibilitate și alteori sînt incriminate unele medicamente administrate pe cale generală. Autorii și-au propus studierea retrospectivă a medicamentelor care ar putea fi incriminate în etiologia sindromului Lyell.

Printre cele 196 medicamente — 48 administrate pe o perioadă lungă și 148 introduse cu puțin înaintea apariției sindromului s-au aflat : antiinflamatoare nesteroidice (în special acid acetilsalicilic și pirazolice) antibiotice, sulfamide, anticonvulsivante.

Studiul a confirmat că, în majoritatea cazurilor, sindromul Lyell este probabil de origine medicamentoasă.

Cele mai concludente rezultate au fost în cazul oxifenbutazonei (Tanderil) și al asociației trimetoprim + sulfametoxazol.

Lucrarea constituie un semnal de alarmă în plus, care atrage atenția asupra efectelor secundare ale unor medicamente, astfel de efecte fiind de fapt cauza unor stări cu etiologie încă neelucidată.

Silvia Chereches

Contribuţii la determinarea analitică a dipiridamolului. Metode chimice de dozare, gravimetrice şi redoxometrice

Crina-Maria Popa, Gh. Morait

Laboratorul de Chimie Analitică,
Facultatea de Farmacie, I.M.F. Bucureşti

REZUMAT *Reacţiile de precipitare ale dipiridamolului cu unii heteropoliacizi [dodecawolframosilicat de tetrahidrogen, dodecawolframofosfat (V) de trihidrogen, dodecamolibdosilicat de tetrahidrogen, dodecamolibdofosfat (V) de trihidrogen] au permis instituirea de noi metode de dozare gravimetrice, care au fost aplicate şi la determinarea substanţei din forme farmaceutice.*

Folosind capacitatea reducătoare a dipiridamolului manifestată faţă de soluţia de sulfat ceric, s-a instituit o metodă de dozare redoxometrică directă, punctul de echivalenţă fiind evidenţiat cu ajutorul feroinei. S-au precizat condiţiile tehnice de aplicare a metodei cerimetrice la determinarea dipiridamolului din soluţie injectabilă şi drajeuri.

Dipyridamolum
Dozarea medicamentului
Gravimetrie
Chimie, farmacie

Caracterele analitice ale dipiridamolului (2,5-bis-(dietanolamino)-4,8-dipiperidinopirimido-5,4-d-pirimidina), precum şi datele obţinute în cercetările noastre (1) privind reacţiile de precipitare ale acestuia cu unii heteropoliacizi [dodecawolframosilicat de tetrahidrogen, dodecawolframofosfat (V) de trihidrogen, dodecamolibdosilicat de tetrahidrogen, dodecamolibdofosfat (V) de trihidrogen] ne-au permis instituirea de noi metode de determinare gravimetrice. Folosind funcţia reducătoare a substanţei manifestată faţă de oxidanţi energici (sulfat ceric) am stabilit o metodă de dozare redoxometrică directă (cerimetrică).

DOZAREA GRAVIMETRICĂ

Dipiridamolul formează cu heteropoliacizii menţionaţi, în condiţii determinate de lucru, combinaţii complexe de tip sare, greu solubile în mediul de formare şi cu masă moleculară mare, permiţînd folosirea

reacțiilor respective de precipitare la determinări gravimetrice, atît pentru substanța ca atare, cît și din forme farmaceutice.

S-a folosit metoda gravimetrică rapidă, precipitatele obținute fiind aduse la greutate constantă după izolare și purificare, prin uscare în condițiile indicate de analizele termice efectuate (1).

REACTIVII NECESARI

— soluție apoasă de heteropliacid 3%,
— acid clorhdiric — soluție 2 n,
— soluție saturată de precipitat.

REACTIVII NECESARI

Se cîntărește la balanța analitică o probă de aproximativ 0,1 g dipiridamol, se dizolvă în 20 ml acid clorhidric, se adaugă 20—30 ml apă distilată și se încălzește la fierbere. Precipitarea se face cu soluția fierbinte de heteropoliacid, adusă în porțiuni mici, sub agitare și în mic exces. Se lasă precipitatul în repaus aproximativ o jumătate de oră. Se separă prin creuzet filtrant G_4 se spală cu o soluție diluată de acid clorhidric 2n si apoi cu o soluție saturată de precipitat, pînă cînd apele de spălare nu mai dau reacția pozitivă pentru anionul clorură. Precipitatul se usucă la greutate constantă în exicatorul de vid sau în etuvă conform indicațiilor curbelor T.G. și D.T.G. (tabelul I).

Tabelul I

Temperaturile de prelucrare ale precipitatelor și factorii gravimetrici calculați

Nr. crt.	Formula precipitatului	Temperatura de prelucrare	Factorul gravimetric
1	$[C_{24}H_{42}N_8O_4]_2\ [SiW_{12}O_{40}]\cdot 2H_2O$	120°C	0,2572
2	$[C_{24}H_{42}N_8O_4]_3\ [PW_{12}O_{10}]_2\cdot 4H_2O$	120°C	0,2060
3	$[C_{24}H_{42}N_8O_4]_2\ [SiMo_{12}O_{40}]\cdot 2H_2O$	120°C	0,3518
4	$[C_{24}H_{42}N_8O_4]_3\ [PMo_{12}O_{40}]_2\cdot 4H_2O$	50°C	0,2891

Calculul se face ținînd seama că la o moleculă de precipitat corespund două molecule de dipiridamol (în cazul silicowolframatului și silicomolibdatului de dipiridamol) și respectiv trei (în cazul fosfowolframatului și fosfomolibdatului de dipiridamol), utilizînd factorii gravimetrici calculați.

Rezultatele obținute la determinări, prelucrate statistic (tabelul II), arată că metodele instituite de noi sînt exacte, reproductibile, erorile de dozare fiind mici, cuprinse în limita metodelor gravimetrice, permițînd determinarea unor cantități mici de substanță. Metodele propuse de noi se pot aplica și la determinarea dipiridamolului din forme farmaceutice, dacă nu există alte substanțe capabile să precipite cu acești reactivi.

DOZAREA CERIMETRICĂ

Dipiridamolul se comportă ca reductor față de oxidanții energici (permanganat de potasiu, bromat de potasiu) însușire care stă la baza unor metode de dozare redoxometrică (2).

În cercetările noastre, am urmărit să folosim acest caracter utilizînd ca sistem oxidant Ce (IV) Ce (III), care acționează direct asupra funcției reducătoare cu distrugerea grupării cromofore (nucleul homopurinic).

Tabelul II

Datele prelucrării statistice a rezultatelor obținute la dozarea gravimetrică a dipiridamolului

Nr. crt.	Precipitatul obținut	n	M	α	t_α	s	s_M	A
1	Silicowolframat de dipiridamol	10	99,94	0,95	2,262	0,074	0,023	99,94±0,53
2	Fosfowolframat de dipiridamol	10	99,96	0,95	2,262	0,077	0,024	99,96±0,54
3	Silicomolibdat de dipiridamol	10	99,81	0,95	2,262	0,084	0,026	99,81±0,060
4	Fosfomolibdat de dipiridamol	10	99,85	0,95	2,262	0,113	0,035	99,85±0,078

Pentru confirmarea procesului posibil care stă la baza metodei de dozare s-au determinat spectrele în vizibil și ultraviolet in condițiile de reacție (mediu de acid sulfuric n), atît pentru reactanți separat, cît și pentru produșii de reacție la punctul de echivalență (s-a lucrat cu o soluție obținută prin amestecarea cantităților stoechiometrice corespunzătoare punctului de echivalență). Determinările s-au efectuat la un spectrofotometru Spekord UV-Vis C. Zeiss-Jena.

Din spectrele obținute în vizibil pentru cele trei produse : dipiridamol în mediu de acid sulfuric (2), sulfat ceric în acid sulfuric n (b) și amestecul lor (c) corespunzător punctului de echivalență, se constată că în produșii de reacție, absorbanta de la 384,6 nm, corespunzătoare dipiridamolului, este absentă, ceea ce confirmă distrugerea grupării cromofore, produșii de reacție neprezentînd absorbanța în domeniul vizibil. Se poate face presupunerea că prin reacția de oxidare este afectat nucleul homopurinic, care prezintă absorbanțe caracteristice în vizibil la lungimea de undă menționată.

Studiind spectrul în ultraviolet al celor trei soluții se constată că dipiridamolul prezintă două maxime de absorbție : la 242,2 nm și 280,2 nm, prima fiind mai intensă, iar sulfatul de ceriu absoarbe la 320,5 nm. Soluția produșilor de reacție prezintă modificări semnificative față de ale ambilor reactanți. Astfel, la 238,1 nm absorbanța este foarte slabă în intensitate (sub formă de umăr) ; apare o absorbanță intensă la 266,2 nm. Considerăm că aceste absorbanțe devin caracteristice pentru produșii de reacție formați la punctul de echivalență.

Aceste observații au permis stabilirea condițiilor de lucru pentru dozarea cerimetrică a dipiridamolului, folosindu-se ca indicator o-fenantrolină feroasă (feroina) care își schimbă culoarea de la roșu la verde net.

REACTIVII NECESARI

— Sulfat ceric — soluție 0,1 n [41 g sulfat ceric se dizolvă într-o soluție de acid sulfuric 2 n (500 ml) ; dacă rămîne un reziduu

se filtrează, apoi se completează la 1 000 ml cu apă distilată] ; soluția s-a titrat pe sare Mohr ;

— Acid sulfuric — soluție n ;

— o-fenantrolină feroasă (feroină) — soluție apoasă : 0,593 g o-fenantrolină se tratează cu 1,6 ml acid clorhidric 10% și se amestecă cu o soluție de sulfat feros (0,3475 g sulfat feros dizolvat în 50 ml apă distilată).

TEHNICA DE LUCRU

Se cîntăresc la balanța analitică probe de 0,07—0,09 g dipiridamol, se aduc cantitativ în flacoane Erlenmeyer și se dizolvă în 50 ml acid sulfuric, se adaugă 2—3 picături indicator și se titrează cu soluția de sulfat de ceriu, care se aduce cu o microbiuretă pînă la virajul indicatorului în verde net. Spre sfîrșitul titrării, soluția titrată se adaugă în porțiuni mici și sub agitare continuă.

Calculul se face ținînd seama că :

1 ml $Ce(SO_4)_2$ 0,1 n . . . . . 0,02523 g dipiridamol

Tabelul III cuprinde o parte din rezultatele obținute la dozarea cerimetrică.

Tabelul III

Rezultatele obținute la dozarea cerimetrică a dipiridamolului

Nr. crt.	Dipiridamol luat în analiză	Dipiridamol găsit	
		g	%
1	0,0913	0,0912	99,89
2	0,0803	0,0802	99,87
3	0,0800	0,0799	99,87
4	0,0801	0,0800	99,87
5	0,0729	0,0728	99,87
6	0,0811	0,0809	99,75
7	0,0827	0,0826	99,87
8	0,0717	0,0716	99,86
9	0,0863	0,0861	99,76
10	0,0897	0,0896	99,88

$M = 99,84$; $n = 10$; $s = \pm 0,05$; $s_M = \pm 0,016$ $\alpha = 0,95$; $t\alpha = 2,262$; $A = 99 \pm 84' \pm 0,04$

DOZAREA DIPIRIDAMOLULUI DIN FORME FARMACEUTICE (SOLUȚIE INJECTABILĂ ȘI DRAJEURI)

Industria noastră de medicamente condiționează dipiridamolul sub forma soluției injectabile (fiole a 2 ml conținînd soluție apoasă de concentrație 0,5%) și a microdrajeurilor cu un conținut de 0,025 g substanță activă.

Am aplicat metodele de dozare gravimetrică instituite pe substanță pură, la determinarea dipiridamolului din soluția injectabilă.

Rezultatele obținute la dozările gravimetrice ale soluției injectabile de dipiridamol cu heteropoliacizii *Tabelul IV*

Nr. crt.	ml soluție injectabilă	Substanță activă corespunzătoare	Găsit la dozare							
			g				%			
			1*	2*	3*	4*	1	2	3	4
1	10	0,050	0,04995	0,04997	0,04986	0,04994	99,90	99,94	99,72	99,88
2	11	0,055	0,05497	0,05494	0,05483	0,05496	99,94	99,89	99,69	99,92
3	12	0,060	0,05999	0,05995	0,05986	0,05997	99,98	99,91	99,76	99,95
4	13	0,065	0,06492	0,06486	0,06488	0,06484	99,87	99,78	99,81	99,75
5	14	0,070	0,06990	0,06997	0,06983	0,06985	99,85	99,95	99,75	99,78
6	15	0,075	0,07498	0,07490	0,07488	0,07493	99,97	99,86	99,84	99,90
Media determinărilor							99,91	99,88	99,76	99,86

* *1* — Determinarea gravimetrică sub formă de silicowolframat.
2 — Determinarea gravimetrică sub formă de fosfowolframat.
3— Determinarea gravimetrică sub formă de silicomolibdat.
4 — Determinarea gravimetrică sub formă de fosfomolibdat.

TEHNICA DE LUCRU

Se folosesc reactivii menționați la dozările gravimetrice. 10—15 ml soluție din fiole se aduc într-un pahar Berzelius, se diluează cu 10 ml apă distilată și se adaugă 15 ml acid clorhidric. Se încălzește la fierbere și se precipită cu o soluție de heteropoliacid fierbinte după tehnicile descrise la dozarea substanței pure.

Tabelul IV prezintă o parte din rezultatele obținute la dozările gravimetrice ale fiolelor de dipiridamol cu heteropoliacizii.

METODA CERIMETRICĂ

Metoda a servit la determinarea dipiridamolului din soluția injectabilă și drajeuri.

Pentru determinarea dipiridamolului din fiole se iau în lucru 10—15 ml soluție injectabilă, măsurați cu exactitate analitică, se aduc în pahare Erlenmeyer și apoi se adaugă 50 ml acid sulfuric n. Titrarea se face cu o soluție de sulfat de ceriu 0,1 n în prezența feroinei ; virajul indicatorului are loc de la roșu la verde net.

În tabelul V se prezintă o parte din rezultatele obținute la determinare.

Tabelul V

Rezultatele obținute la dozarea cerimetrică a dipiridamolului din soluția injectabilă de Persantin

Nr. crt.	Soluție injectabilă (ml)	Substanță activă corespunzătoare	Găsit la dozare		Eroarea față de medie
			g	%	
1	10	0,050	0,04998	99,96	—0,01
2	11	0,055	0,05502	100,03	+0,06
3	12	0,060	0,05995	99,91	—0,06
4	13	0,065	0,06492	99,98	+0,01
5	14	0,070	0,06997	99,95	—0,02
6	15	0,075	0,07501	100,01	+0,04
				99,96	

Tabelul VI

Rezultatele obținute la determinarea cerimetrică a dipiridamolului din drajeuri

Nr. crt.	Pulbere de drajeuri luată în analiză (g)	Substanță activă corespunzătoare	Găsit la dozare		Eroarea față de medie
			g	%	
1	0,2842	0,07174	0,07169	99,93	+0,02
2	0,2814	0,07130	0,07094	99,87	—0,04
3	0,2948	0,07442	0,07435	99,90	—0,01
4	0,3086	0,07790	0,07783	99,91	0,00
5	0,3027	0,07641	0,07633	99,89	—0,02
6	0,3234	0,08164	0,08154	99,87	—0,04
7	0,3345	0,08444	0,08447	100,03	+0,12
8	0,3481	0,08787	0,08780	99,92	+0,01
9	0,3512	0,08866	0,08853	99,85	—0,06
10	0,3577	0,09030	0,09026	99,95	+0,04
				99,91	

Dozarea dipiridamolului din drajeuri s-a făcut după îndepărtarea stratului de drajefiere. La determinarea greutății medii am obținut valoarea 0,09903 g, corespunzînd la 0,025 g substanță activă.

Se pulverizează la mojar drajeurile după îndepărtarea stratului de drajefiere și se cîntărește la balanța analitică o probă de 0,28—0,35 g pulbere, care să corespundă la 0,07—0,09 g dipiridamol. Proba se aduce într-un mojar și se tratează cu 10 ml acid sulfuric 2 n, amestecîndu-se din timp în timp.

După 15 minute se filtrează printr-un filtru cantitativ uscat într-un pahar Erlenmeyer. Operația se mai repetă de trei ori cu cîte 5 ml acid sulfuric 2 n (pînă cînd soluția nu mai este colorată în galben), filtratele obținute reunindu-se cu primul.

Soluția obținută se diluează cu 25 ml apă, se adaugă 2—3 picături feroină și se titrează cu o soluție de sulfat de ceriu 0,1 n pînă la virajul indicatorului.

O parte din rezultatele obținute sînt prezentate în tabelul VI.

CONCLUZII

S-au instituit 4 noi metode de dozare gravimetrică a dipiridamolului, avînd la bază reacțiile de precipitare ale acestuia cu heteropoliacizii : dodecawolframosilicat de tetrahidrogen, dodecawolfromofosfat (V) de trihidrogen, dodecamolibdosilicat de terahidrogen, dodecamolibdofosfat (V) de trihidrogen. În mediu acid reacțiile menționate conduc la compuși foarte greu solubili, cu masă moleculară mare.

Rezultatele obținute, prelucrate statistic, sînt exact reproductibile, erorile de dozare fiind mici.

Folosind capacitatea reducătoare a dipiridamolului manifestată față de soluția de sulfat ceric, s-a instituit o metodă directă de dozare redoxometrică, punctul de echivalență fiind evidențiat cu ajutorul feroinei (viraj de la roșu la verde net).

Rezultatele obținute de noi prin metoda stabilită le-am comparat cu cele obținute, aplicînd metoda bromatometrică (2).

Reproductibilitatea metodei cerimetrice este net superioară, confirmată prin valorile lui s și lui s_M, care în metoda cerimetrică sînt mai mici ($s = 0,05$; $s_M = 0,016$) față de cele obținute prin metoda bromatometrică.

În plus, față de metoda bromatometrică, în care pot apărea ca procese secundare reacții de bromurare, dozarea cerimetrică comportă un transfer mai direct de electroni, fără a interveni unele procese secundare.

Modificările produse prin reacția redox între reactanți au fost urmărite și prin determinarea spectrelor în v. și uv., produșii de reacție prezentînd absorbanțe diferite față de produșii inițiali.

Metodele gravimetrice și cea cerimetrică au fost aplicate cu bune rezultate la dozarea dipiridamolului din forme farmaceutice (soluția injectabilă și microdrajeuri).

BIBLIOGRAFIE

1. POPA CRINA-MARIA, MORAIT GH. — *Farmacia (Buc.)*, 1984, 4, 217.
2. BALKAY ANNAMÁRIA, TAKÁCSI N. G. — *Acta pharm. hung.*, 1964, 34, 14.

Articol intrat în redacție la 5.II.1986.

Indicele de clasificare : 615.717—015.13—017.716

RECENZIE

METABOLISMUL LIPIDELOR BIOLOGIC ACTIVE
(interacțiuni farmacologice)

M. Nichifor, Gh. Dănilă

Centrala Industrială de Medicamente, Cosmetice, Coloranți și Lacuri, București, 1984, 131 pag.

Cunoscători ai importanței ce se acordă în ultima vreme studiului prostaglandinelor în domenii importante ale biologiei, medicinii umane și veterinare, autorii trec în revistă cele mai recente date referitoare la sistemul lipidelor biologic active, la implicațiile acestora în funcționarea normală și patologică a organismului, ca și la alte aspecte ce explică efectele secundare ale medicamentelor.

După un scurt istoric privind evoluția cunoștințelor în domeniul prostaglandinelor, care au culminat în 1982 cu acordarea premiului Nobel unui grup de cercetători, doi suedezi și unul britanic, pentru descoperiri de mare valoare pe acest tărîm, urmează cele 10 capitole propriu-zise ale lucrării :

1. Aspecte generale ale metabolismului prostaglandinic ; 2. Mecanismele de acțiune a prostaglandinelor ; 3. Endoperoxizii intermediari ; 4. Tromboxanii ; 5. Leucotrienele ; 6. Implicații fiziopatologice ; 7. Aspecte terapeutice ; 8. Implicații ale metabolismului prostaglandinic și ale medicamentelor ce-l influențează în dezvoltarea embrionară și patologia prenatală ; 9. Implicarea lipidelor biologic active în procesul inflamator ; 10. Medicamente românești antiinflamatoare nesteroidice.

Fiecare capitol este urmat de bibliografie de mare valoare pentru cei ce vor să aprofundeze aria de aplicabilitate în practica biologică și medicală a prostaglandinelor.

Sintetizarea materialului, schematizarea acestuia, reușesc să elucideze aspectele teoretice și practice ale acestor „modulatori celulari ai unor reacții biochimice esențiale", dat fiind că dirijează funcțiile vitale ale organismelor umane și animale.

Dorința autorilor, exprimată în prefața lucrării, este pe deplin confirmată. Aceasta constituie într-adevăr o „punere la punct teoretică și un instrumentar de lucru practic pentru medici de toate specialitățile, farmaciști, biologi, studenți în medicină și farmacie".

Silvia Chereches

Acțiunea antiinflamatoare a clorofilinei cuprice

Ecaterina Andronescu, E. Bordaș, Viorica Filipaș, P. Petcu
Institutul de Medicină și Farmacie și Institutul de Sănătate Publică
Cluj-Napoca

REZUMAT *Acțiunea antiinflamatoare a clorofilinei cuprice, produs realizat de colectivul nostru, s-a studiat asupra edemului iritativ al labei la șobolani albi, indus cu formaldehidă, comparativ cu efectul fenilbutazonei.*

Clorofilina cuprică s-a administrat per. oral în doză de 2 mg Cu^{++}, iar fenilbutazona sub formă de unguent 4% local (2 mg substanță activă).

Volumul labei animalelor, sub acțiunea formaldehidei, a crescut în proporție de 42% față de 21%, respectiv 25%, observate la animalele tratate cu fenilbutazonă, respectiv clorofilină cuprică, cu un efect procentual de 51%, respectiv 46%.

După 4 ore, volumul labei animalelor sub acțiunea formaldehidei a fost asemănător ca la 2 ore față de efectul fenilbutazonei și al clorofilinei cuprice care au prezentat valori de 33%, respectiv 35%, cu un efect procentual de 24%, respectiv 27%.

Efectul antiinflamator al clorofilinei cuprice este asemănător cu al fenilbutazonei, dar mai prelungit în timp.

Clorofile
Antiinflamatoare

Însușirile farmacodinamice ale clorofilei — pigmentul verde al plantelor superioare — sînt cunoscute de multă vreme (8, 17).

În vederea valorificării clorofilei, noi am realizat o serie de săruri ale clorofilei cu proprietăți terapeutice deosebite (2, 3, 4, 6, 12, 13, 14).

Cunoscut fiind rolul cuprului ca și component al multor enzime, precum și implicarea lui în numeroase procese metabolice (1, 5, 7, 10, 16), colectivul nostru a obținut o clorofilină cuprică (Brevet O.S.I.M.) cu calități farmacodinamice deosebite.

În lucrarea de față ne-am propus studiul acțiunii antiinflamatoare a clorofilinei cuprice asupra edemului labei de șobolan, determinat de formaldehidă. Sarea de cupru a clorofilei s-a experimentat sub formă de tablete în care cuprul a fost exact determinat, ținînd cont de concentrația admisibilă a acestui element în organism uman.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiile s-au efectuat pe 30 șobolani albi, masculi, de 190—205 g, individualizați prin semne colorate și ținuți în condiții de vivariu.

Înainte de experiment, animalele au fost ținute la post (cu apă) timp de 12 ore. Formaldehida s-a administrat în doză de 0,1 ml soluție de 1% subcutan, în laba posterioară dreaptă a membrelor, pe fața interdigitală, între haluce și prima falangă.

Rezultatele obținute au fost comparate cu cele ale fenilbutazonei, care a fost administrată sub formă de unguent 4% local, în cantitate de 50 mg (2,0 mg substanță activă).

Clorofilina cuprică s-a administrat sub formă de tablete, per oral cu ajutorul sondei gastrice în doză de 2,0 mg cupru (2 tablete/animal).

Animalele de experiență au fost împărțite în următoarele 3 loturi a cîte 10 animale :

I — animale tratate cu formaldehidă ;

II — animale tratate cu fenilbutazonă, iar după 15 minute cu formaldehidă ;

III — animale tratate cu clorofilină cuprică și după 15 minute cu formaldehidă.

Volumul labei șobolanilor s-a determinat după 2 și 4 ore de la administrarea formaldehidei, cu ajutorul unui pletismograf realizat în laboratorul nostru (cu o precizie de 5,0 mm^3), iar valorile au fost exprimate în mm^3.

Efectul antiinflamator a clorofilinei cuprice și fenilbutazonei s-a calculat la 2 ore și 4 ore după formula lui Neubould (11) :

Efectul procentual antiinflamator =

unde :

$$100 \cdot \left[1 - \frac{(a-x)}{(b-y)} \right]$$

a = media (în mm^3) a volumului labei la animalele tratate ;
b = media (în mm^3) a volumului labei la animalele netratate ;
x = media (în mm^3) a volumului inițial al labei la animalele tratate ;
y = media (în mm^3) a volumului inițial al labei animalelor netratate.

După această formulă, o valoare de 0—20% arată lipsa acțiunii antiinflamatoare, iar o valoare de peste 20% demonstrează o acțiune antiinflamatoare.

Semnificația statistică a rezultatelor s-a calculat după testul „T" Student.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Acțiunea clorofilinei cuprice comparativ cu cea a fenilbutazonei asupra edemului iritativ indus de formaldehidă este prezentată în tabelul I și fig. 1.

Sub acțiunea formaldehidei, administrată subcutan, volumul labei animalelor, după 2 ore de la administrare, a crescut în proporție de 42,3% față de 21,1% respectiv 25,9% observate la animalele tratate cu unguent de fenilbutazonă, respectiv clorofilină cuprică. Diferența dintre valorile observate la animalele netratate și cele tratate cu fenilbutazonă și clorofilină cuprică a fost semnificativă : $p < 0,05$.

După 4 ore de la administrarea formaldehidei, volumul labei animalelor a prezentat o creștere de 42,8% față de 33,3%, respectiv 35,1% găsite la animalele tratate cu fenilbutazonă și clorofilină cuprică.

Diferența între animalele tratate cu clorofilină cuprică și cele cu formaldehidă a fost semnificativă ($p < 0,01$), pe cînd valorile obținute la animalele tratate cu fenilbutazonă nu au prezentat diferențe semnificative ($p < 0,01$) (tabelul I, fig. 1). Efectul procentual după formula Newbould este prezentat în fig. 2. Așa cum reiese din figură, efec-

Tabelul I

Acțiunea clorofilinei cuprice și a fenilbutazonei asupra edemului iritativ indus cu formaldehidă la nivelul labei la șobolani albi

Lotul	Volumul inițial mm³	Volumul după 2 ore		Volumul după 4 ore	
		mm³ ±	%	mm³ ±	%
I. Tratat cu formol	910±	1 295±172	+42,3	1 300±212	+42,8
II. Tratat cu fenilbutazonă	900±	1 090±129*	+21,1	1 200±115*	+33,3
III. Tratat cu clorofilină cuprică	810±	1 020±170**	+25,9	1 095±172**	+35,1

la 2 ore:
* = scăderea semnificativă (T = 3,1) = $p < 0,005$
** = scădere semnificativă (T = 3,59) = $p < 0,005$

la 4 ore:
* = scădere nesemnificativă (T = 1,30) = $p < 0,1$
** = scădere semnificativă (T = 2,37) = $p < 0,01$

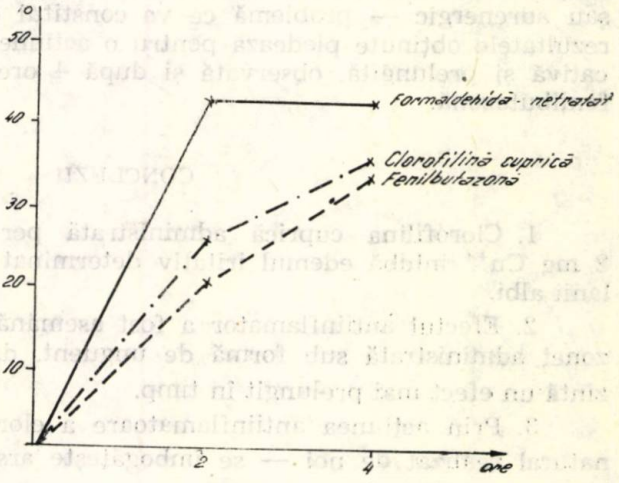


Fig. 1 — Creșterea procentuală a volumului labei la șobolani, indus cu formaldehidă, comparativ cu valorile obținute la animalele tratate cu clorofilină cuprică și fenilbutazonă.

tul procentual al fenilbutazonei după 2 ore de la administrarea formaldehidei a fost de 51%, iar al clorofilinei cuprice de 46%. După 4 ore de la administrarea formaldehidei, efectul procentual al fenilbutazonei față de edemul iritativ indus a fost de 24%, iar al clorofilinei cuprice de 27%.

Avînd în vedere că valorile obținute atît după 2, cît și după 4 ore au fost peste limita de 20%, putem afirma că cele două substanțe : fenil-

butazona, cunoscută ca substanță antiinflamatoare, cît și clorofilina cuprică luată în studiu, prezintă efecte antiinflamatoare remarcabile.

Formaldehida determină un edem iritativ ca rezultat al eliberării de histamină, creșterii hialuronidazei, formării de chinine și blocării catecholaminelor endogene. Toți acești factori conduc la o vasodilatație, la mărirea permeabilității capilare cu dezvoltarea unui exsudat celular și reacție de proliferare care caracterizează inflamația (15).

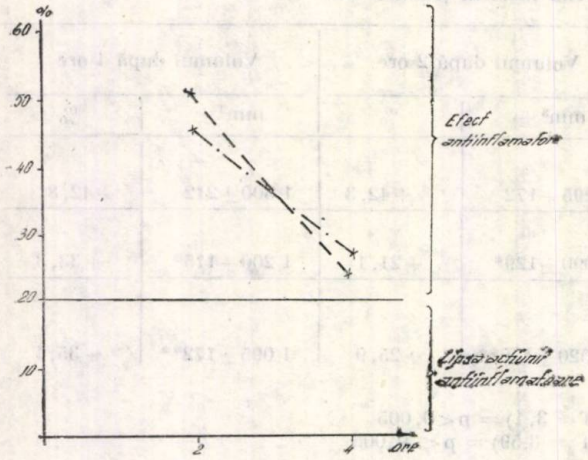


Fig. 2 — Efectul antiinflamator, procentual, al fenilbutazonei și clorofilinei cuprice, după 2 și 4 ore de la administrare de formaldehidă.

Pe baza rezultatelor obținute, nu ne putem exprima cu certitudine asupra mecanismului de acțiune a clorofilinei cuprice — antihistaminic sau adrenergic — problemă ce va constitui obiectul altor lucrări, dar rezultatele obținute pledează pentru o acțiune antiinflamatoare semnificativă și prelungită, observată și după 4 ore de la tratament, față de fenilbutazonă.

CONCLUZII

1. Clorofilina cuprică administrată per oral zilnic în doză de 2 mg Cu^{++} inhibă edemul iritativ determinat de formaldehidă la șobolanii albi.

2. Efectul antiinflamator a fost asemănător cu acțiunea fenilbutazonei administrată sub formă de unguent, dar clorofilina cuprică prezintă un efect mai prelungit în timp.

3. Prin acțiunea antiinflamatoare a clorofilinei cuprice — produs natural realizat de noi — se îmbogățește arsenalul medicamentelor cu efecte antiinflamatoare.

BIBLIOGRAFIE

1. ALAN J. LEWIS — *Agents and Action*, 1984, *15*, 5, 6.

2. ANDRONESCU E., RADU A., OLINIC A., PETCU P., DUMA I. — *Clujul med.*, 1977, 4, 332—336.

3. ANDRONESCU E., RADU A., BEDELEANU D., BORZA V., BICLEȘAN C., DUMA I. — *Clujul med.*, 1978, 2, 158—162.

4. BAN I., LEUCUTA S., POLINICENCU C., ANDRONESCU E., PETCU P., DUMA I. — *Clujul med.*, 1980, 2, 242—248.

5. DENKO C. W. — *Agents and Action*, 1979, 9, 333—336.

6. DUMA I., ANDRONESCU E., RADU A., IONESCU N., BERGNER E. — *Clujul med.*, 1975, 2, 279—281.

7. GRECU I., NEAMȚU M., ENESCU L. — Implicații biologice și medicale ale chimiei anorganice, Ed. „Junimea", Iași, 1982, p. 101—110.

8. KLOSA J. — Entwiklung Chemie der Heilmitteln. Berlin, 1952, Bd. 1, p. 290.

9. LEWIS A. J., COTTNEI J., PEAPE J., DUNLOP J., SMITH W. E., BROWN D. H. — *Europ. J. Rheumatol. Inflamm.*, 1978, 1, 295—299.

10. LEWIS A. J. — *Agents and Action*, 1978, 8, 244—250.

11. NEUBOLD B. B. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1963, 21, 127.

12. RADU A. și colab. — *Clujul med.*, 1966, 4, 387—393.

13. RADU A., ANDRONESCU E., HODIȘAN V. — *Clujul med.*, 1966, 2—3, 259—263.

14. RADU A., POP S., RUB V., KORI M., HODIȘAN V., TAMAȘ M. — *Clujul med.*, 1968, 2, 197—205.

15. SIMIONOVICI M., CÎRSTEA AL., VLĂDESCU C. — Cercetarea farmacologică și prospectarea medicamentelor, Ed. Medicală, București, 1983, 258—261.

16. SORENSON J. R. J. — *J. med. Chem.*, 1976, 19, 135—148.

17. VOGEL H. — Das chlorophyll als Pharmakon, Nürenberg, 1954.

Articol intrat în redacție la 5.II.1986.

Indicele de clasificare : 615.711.885—017.59

SUMMARY

Ecaterina Andronescu, E. Bordaș, Viorica Filipaș, P. Petcu — THE ANTI-INFAMATORY EFFECT OF COPPER CHLORPHYLLINE

The anti-inflammatory effects of copper chlorphylline, a product prepared by our group, was evaluated, on the irritative edema of the paw of white rats, induced with formaldehyde. It was compared with the effects of phenylbutazone. Copper chlorophylline was administered by way of mouth in amounts equivalent to 2 mg of Cu^{++}, while phenylbutazone was given under the form of 4% onguents applied locally. The volume of the animals paws increased by 42% under the effects of formaldehyde, against 21%, and 25% respectively in animals treated with phenylbutazone, and copper chlorophylline, with a percentage effect of 51% and 46% respectively. After 4 hours the volume of the animals paw under the effects of formaldehyde was similar to that obtained at 2 hours, against the effects of phenylbutazone, and of copper chlorophylline, which showed values of 33%, and 35% respectively, with a percentage effect of 24% and 27% respectively. The anti-inflammatory effects of copper chlorophylline is similar to that of phenylbutazone, but more prolonged in time.

РЕЗЮМЕ

Екатерина Андронеску, Е. Бордаш, Виорика Филипаш, М. Петку—ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ МЕДНОГО ХЛОРОФИЛЛИНА

Противовоспалительное действие выработанного авторами продукта медного хлорофиллина было исследовано ими на вызванном раздражением отеке лапки белых крыс, обусловленном введением формальдегида и это действие сравнивалось с действием фенилбутазона.

Медный хлорофиллин вводился перорально в дозе 2 мг Cu^{++}, а фенилбутазон — в форме 4%-ной мази, локально /2 мг активного вещества).

Объем лапки у животных, под действием формальдегида увеличивался в пропорции 42%, по сравнению с 21% и, соответственно — 25%, отмеченных у животных, леченных фенилбутазоном и, соответственно, — медным хлорофиллином, причем их действие соответствовало, пропорцйонаально 51% соответственно, — 46%.

По истечению 4 часов объем лапки у животных, под действием формальдегида, был аналогичным с объемом, отмеченным после 2 часов от введения раздражающего вещества, по сравнению с действием фенилбутазона и медного хлорофиллина, в отношении которых отмечались значения, равные 33% и, соответственно, — 35% с пропорциональным действием, равным 24% и, соответственно, 27%.

Противоспалительное действие медного хлорофиллина аналогично с действием фенилбутазона, но оно более продолжительное.

Dinamica de acumulare, repartizarea și conservarea iridoidelor în planta *Leonurus cardiaca L.*, și *L. Villosus desf.*

Klara Buzogany, Viorica Cucu

Laboratorul Pentru Controlul Medicamentelor,
Facultatea de Farmacie, I.M.F., Cluj-Napoca

REZUMAT

S-a urmărit dinamica de acumulare a iridoidelor în plantă, repartizarea lor, precum și stabilirea lor în timpul conservării plantelor. Conținutul în iridoide înainte de înflorire și în timpul înfloririi este foarte apropiat cu tendință de maxim în timpul înfloririi; după înflorire conținutul scade. Ambii taxoni conțin iridoide atît în flori și frunze, cît și în tulpini, conținutului în iridoide al tulpinilor fiind mult mai mic decît al frunzelor și florilor. În timpul conservării plantei uscate, conținutul în iridoide scade la Leonurus cardica *după 2 ani cu cca 50%, dacă planta este păstrată la întuneric și ajungînd pînă la cca. 80%, dacă este păstrată la lumină. Iridoidele din* Leonurus villosus *sînt mai stabile, conținutul lor rămînînd practic constant timp de 2 ani de conservare corespunzătoare.*

Plante medicinale
Conservare
Iridoide
Farmacodinamie
Cromatografie pe straturi subțiri
Chimie, farmacie

Taxonii medicinali indigeni de *Leonurus L., L. cardiaca L.* și *L. villosus* Desf. sin. *L. quinquelobatus* Gilib. — talpa gîștii — se numără printre plantele medicinale care sînt utilizate de demult în medicina populară pentru efectele lor sedative, vasculare și digestive.

Deoarece am stabilit, pe de o parte, că substanțele cu structură iridoidică (monoterpene ciclopentanpiranice) s-au dovedit de valoare chemotaxonomică pentru diferențierea celor doi taxoni (1), iar pe de altă parte, că iridoidele din ambii taxoni au acțiune puternic sedativ centrală (2) și cardiovasculară (3) și prin urmare participă în mare măsură la acțiunea farmacologică a drogului *Leonuri Herba*, am urmărit dinamica de acumulare a iridoidelor, repartizarea lor în plantă precum și stabilitatea lor în timpul conservării plantelor, cunoscută fiind labilitatea acestui grup de compuși (4).

MATERIAL ŞI METODĂ

Pentru studiul dinamicii de acumulare a iridoidelor s-au recoltat probe în următoarele faze de vegetaţie :

1. Înainte de înflorire, în stadiul în care încă nu au apărut bobocii florali ;
2. Înaintea deschiderii bobocilor florali, aceştia fiind deja formaţi ;
3. În timpul înfloririi şi
4. După înflorire, cînd florile sînt deja ofilite, s-au format seminţele şi sepalele sînt spinoase.

Determinarea conţinutului în iridoide s-a efectuat după metoda Luckner şi colab. (5) adaptată de noi (1, 6), determinînd cantitatea iridoidelor totale, exprimate în leonuridă (Roth) — ajugol.

Pentru urmărirea repartizării iridoidelor în plantă s-a efectuat o analiză calitativă cromatografică pe strat subţire de silicagel (1) şi o analiză cantitativă a iridoidelor din frunzele, florile şi tulpinile taxonilor de *Leonurus*.

Stabilitatea iridoidelor în timpul conservării plantelor s-a urmărit prin determinarea conţinutului în iridoide după recoltare şi uscare la 35—40°C şi după păstrarea drogului 1—3 ani la întuneric şi lumină.

Tabelul I

Dinamica de acumulare a iridoidelor la L. CARDIACA (cultură proprie la Cluj-Napoca din seminţe de la Geoagiu)

Faza de vegetaţie	Iridoide (g%)	
	1982	1983
1. Înainte de înflorire	1,060	0,690
2. Înaintea deschiderii bobocilor	1,200	0,760
3. În timpul înfloririi	1,200	0,700
4. După înflorire	0,640	0,560

Tabelul II

Dinamica de acumulare a iridoidelor la L. VILLOSUS

Faza de vegetaţie	Iridoide (g%)	
	1982	1983
Cartierul Zorilor, Cluj-Napoca		
1. Înainte de înflorire	0,088	0,094
2. Înaintea deschiderii bobocilor	0,089	0,114
3. În timpul înfloririi	0,094	0,097
4. După înflorire	0,052	0,058
Pădurea Hoia, Cluj-Napoca		
1. Înainte de înflorire		0,054
2. Înaintea deschiderii bobocilor		0,066
3. În timpul înfloririi		0,068
4. După înflorire		0,028

REZULTATE ŞI DISCUŢII

După cum se vede din tabelele I şi II, în primele 3 faze de vegetaţie urmărite, conţinutul în iridoide este foarte apropiat, atît la *L. cardiaca*, cît şi la *L. villosus*. S-ar putea spune totuşi că există o tendinţă spre un maxim în timpul înfloririi. După înflorire, în timpul fructificării, conţinutul în iridoide scade, uneori aproape la jumătate.

Rezultatele obţinute confirmă recomandarea din literatura de specialitate de a recolta drogul în timpul înfloririi.

Datorită faptului că înflorirea la tulpinile ramificate are loc eşalonat, este posibil să existe ramuri înflorite şi toamna tîrziu. S-a verificat că, conţinutul în iridoide este maxim şi la această dată în ramurile înflorite.

S-a urmărit de asemenea dinamica acumulării iridoidelor în cursul unei zile (tabelul III).

Tabelul III

Dinamica acumulării iridoidelor în cursul unei zile

	L. cardiaca	*L. villosus*
	Cultură proprie din seminţe de Geoagiu	Cart. Zorilor, Cluj-Napoca
	31.07.1983 Iridoide (g%)	17.07.1983 Iridoide (g%)
Dimineaţa	0,800	0,140
La amiază	0,740	0,100
Seara	0,760	0,130

După cum se vede din tabelul III, valorile găsite sînt foarte apropiate, cu uşoară tendinţă de minim la ora amiezii.

Analiza calitativă cromatografică nu a arătat diferenţe între compoziţia iridoidelor din florile, frunzele şi tulpinile aceluiaşi taxon, prezentînd spectrul caracteristic taxonului respectiv.

Din punct de vedere cantitativ, la ambii taxoni s-a găsit un conţinut mult mai mic în tulpini decît în frunze şi flori (tabelul IV).

Tabelul IV

Repartizarea iridoidelor în plantă

Taxonul	Data şi locul recoltării	Iridoide (g%)		
		Tulpină	Frunze	Flori
L.c.	26.06.1983 Cluj-Napoca, seminţe de Geoagiu	0,100*	0,400	0,640
L.c.	3.06.1984 Cluj-Napoca, seminţe de Geoagiu	0,180**	0,920	0,540
L.v.	10.06.1983 Pădurea Hoia, Cluj-Napoca	0,036	0,062	0,074

* Tupini subţiri.
** Tulpini groase.

La *L. cardiaca* diferențele cantitative între conținutul în iridoide al florilor, frunzelor și al tulpinii au fost mai mari ca la *L. villosus*. Astfel, tulpinile subțiri au avut un conținut de aproximativ 4 ori mai mic decît frunzele și de 6 ori mai mic decît florile, iar tulpinile groase au fost de 5 ori mai sărace decît frunzele și de 8 ori mai sărace decît florile.

Tabelul V

Stabilitatea iridoidelor în timpul conservării plantelor

Nr. crt.	Taxonul	Proveniența	Data recoltării	Iridoide (g%)		
				1981	1982	1983
1	*L.c.*	Geoagiu-Băi	04.07.1979	0,560	0,520	0,220
2	*L.c.*	,, ,,	06.07.1980	0,620	0,500	0,340
3	*L.c.*	,, ,,	28.06.1981	0,940	0,960	0,480
4	*L.c.*	Cultură proprie semințe Geoagiu	04.07.1981	0,740	0,620	0,340
5	*L.c.*	Cultură proprie sem. Inst. Agr.	02.06.1981	1,020	0,880	0,300
6	*L.v.*	Tg. Mureș	15.06.1979	0,046	0,046	0,046
7	*L.v.*	Hoia, Cluj-Napoca	21.06.1981	0,038	0,040	0,034

Din tabelul V se poate vedea că probele de *L. cardiaca* pierd din conținutul iridoidic, în special după al doilea an de conservare. După un an de conservare au avut același conținut sau cu pînă la 20% mai mic ca în anul recoltării, dar după 2 ani de conservare, conținutul în iridoide a scăzut substanțial, pierzînd pînă la 65% din valoarea inițială.

Într-o probă de *L. cardiaca* ținută la lumina zilei, conținutul în iridoide a scăzut după 2 ani cu 80%.

Spre deosebire de *L. cardiaca*, probele de *L. villosus* și-au menținut conținutul în iridoide practic constant timp de 2 ani și respectiv 4 ani. Iridoidele din *L. villosus* par să fie mai stabile în timp decît cele din *L. cardiaca*. Deoarece compoziția lor chimică este net diferită, se poate presupune că, componentele caracteristice fiecărui taxon au stabilitate diferită, fapt demonstrat de altfel prin cromatografie pe strat subțire efectuat an de an.

BIBLIOGRAFIE

1. BUZOGÁNY K., CUCU V. — *Clujul Medical*, 1983, *56*, 4, 385.
2. RÁCZ-KOTILLA E., JOZSA I., BUZOGÁNY K. — *Ses. Acad. Tg. Mureș*, 1983. Vol. rezumate, p. 5.
3. FÁBIÁN A., BUZOGÁNY K. — Acțiunile cardiovasculare ale unor iridoide din L. villosus Desf. —U.S.S.M., Filiala Cluj-Napoca, Secția Farmacologie, XII, 1983.
4. BUZOGÁNY K. — Teză de doctorat, I.M.F., Cluj-Napoca, 1985.
5. LUCKNER M., HAZNAGY A., BESSLER O., LUCKNER R., KORN E. — *Pharmazie*, 1968, 23, 7, 395.
6. BUZOGANY K., CUCU V. — Lucrările Cong. Nat. Farm., București, 10—12 IX. 1984, p. 23.

Articol intrat în redacție la 5.II.1986.

Indicele de clasificare : 615.32—015:545.844

Hidroliza beta-glicozidică a heterozidelor mono- şi sescviterpenice din *Angelica archangelica*

Ilona Kiss, G. Rácz, G. Tibori

Facultatea de Farmacie, I.M.F. Tîrgu-Mureş şi Întreprinderea „Plafar", Orăştie

REZUMAT *S-a urmărit prezenţa glicozidelor terpenice din rădăcina speciei* Angelica archangelica L.

S-au utilizat rădăcini proaspete, recoltate în ziua prelucrării probelor. Din omogenatul de rădăcini tratate cu beta-glucozidază s-a obţinut uleiul volatil prin distilare. S-a analizat compoziţia uleiului volatil prin cromatografie în strat subţire şi gazcromatografie. Rezultatele obţinute demonstrează că din rădăcina de Angelica *tratată cu beta-glucozidază se pune în libertate o nouă cantitate de compuşi mono- şi sescviterpenici volatili, confirmîndu-se astfel existenţa glicozidelor terpenice într-un reprezentant al familiei* Apiaceae.

Plante medicinale
Cromatografie

Prezenţa glicozidelor unor terpene volatile a fost semnalată în literatura de specialitate începînd din anii 1970, în cadrul diferitelor familii (1, 4, 6, 8, 10).

La reprezentanţii familiei *Apiaceae* am arătat anterior că, în urma hidrolizei acide, efectuată cu un acid mineral nevolatil, din materialul vegetal epuizat cu vapori de apă se mai obţine o fracţiune volatilă. Acelaşi rezultat l-am relatat şi în urma tratamentului cu emulsina, extrasă din sîmburi de caise (5).

Scopul cercetărilor prezente a fost identificarea compuşilor ce se pun în libertate prin tratament cu beta-glucozidază.

MATERIAL ŞI METODĂ

1. *Reactivii*

a) *Scindarea enzimatică a glicozidelor :*

— beta-glucozidază, flacon a 250 mg, 1 000 U/mg (Fluka) ; 1 U eliberează 1 µmol glucoză la pH = 5 şi t° = 35—37°C ;

— tampon Mc. Ilvain cu pH = 5, preparat prin amestecarea a 10,30 ml soluţie de Na_2HPO_4 0,2 mol şi 9,70 ml soluţie de acid citric 0,1 mol ;

— creuzet filtrant din porțelan ;
— hîrtie filtru cantitativă Schleicher-Schüll cu bandă neagră ;
— nisip cuarț spălat cu apă la pH 7 ;
— mojar porțelan ;
— etuvă.

b) *Separarea cromatografică în strat subțire a compușilor volatili :*

— Fertigplatte Kieselgel G (Merck) ;
— sisteme de solvenți : benzen-acetat de etil (95:5 și 85:15), CH_2Cl_2-acetat de etil (95:5) ;
— reactivi de identificare : — reactivul de vanilină, preparat prin dizolvarea unei cantități de 0,10 g vanilină în 15 ml alcool etilic 96° și adaos de 5 ml H_2SO_4 cc ; — reactiv de aldehidă anisică 0,1% în alcool etilic.

După pulverizare, cromatogramele se încălzesc la 105—110°C timp de 5 min.

c) *Separarea gazcromatografică a compușilor volatili :*

— Cromatograf : Carlo-Erba ;
— Detector : FID ; Coloană capilară OV 50 × 0,32 ;
— Gaz purtător : Hidrogen 0,42 atm.
Hidrogen 30 ml/min. aer 300 ml/min ;
— Programare : 60 (5 min.) — 200°C cu 2,5°C/min ;
— Volum injectat : 0,15 µl ;
— Integrator : Spectra-Physics.

2. *Tehnica de lucru*

Am utilizat rădăcini proaspete de 1,5 ani, recoltate din Grădina de plante medicinale și aromatice din Tg. Mureș.

Rădăcinile, recoltate în ziua prelucrării probelor, se despică longitudinal. Părțile de rădăcini despicate se împart în două probe : *A* și *B*.

Proba *A* se taie în bucăți mici și se introduc în apă de 30°C, respectiv în apă de 85°C (proba B). Apa de 85°C suspendă activitatea enzimelor proprii existente în rădăcină.

După un repaus de 24 ore, probele se decantează, obținîndu-se astfel faza solidă — bucățile de rădăcini — și supernatantele A și B. Fazele solide se mărunțesc într-un mojar cu nisip de cuarț, operație ce asigură accesul enzimei la celulele vegetale cu conținut de glicozide.

Pastele obținute se filtrează cantitativ printr-un creuzet filtrant. Filtratele obținute în urma filtrării cantitative, A′ și B′, se amestecă cu fazele corespunzătoare (A+A′, B+B′) decantate anterior.

Pasta de rădăcini obținută din proba *A* se împarte în două cantități egale : A_I și A_{II}, împreună cu pasta *B* sînt tratate cu beta-glucozidază, după modul următor : se dizolvă cîte 80 mg enzimă în 250 ml filtrat A, respectiv B și se adaugă 5 ml tampon Mc. Ilvain cu pH 5. Proba A_I în care se presupune acțiunea enzimelor proprii din rădăcină, se tratează cu filtrat A, fără adaos de enzimă.

Probele astfel pregătite se lasă timp de 24 de ore la 25°C în etuvă, apoi se supun distilării în aparat Clevenger.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

În scopul stabilirii diferențelor de ordin calitativ în compoziția uleiurilor volatile distilate din rădăcini ne- și tratate în condiții fi-

ziologice (2, 3, 7) cu beta-glucozidază, am stabilit caracterele lor fizico-chimice şi cele organoleptice. Aceste caracteristici sînt redate în tabelul I.

Tabelul I

Caracteristicile uleiurilor volatile obţinute din rădăcini hidrolizate enzimatic

Proba de rădăcini	Randament v/g (%)	Proprietăţi organoleptice	Indicele de refracţie
Blocarea enzimelor proprii la 85°C şi adaos de beta—glucozidază	0,07	culoare galbenă-verzuie cu miros plăcut, aromat	1,471
Acţiunea enzimelor proprii, fără adaos de beta-glucozidază	0,04	culoare galbenă-verzuie, miros piperat	1,500
Acţiunea enzimelor proprii şi a beta-glucozidazei	0,11—0,13	culoare galbenă-verzuie cu miros aromat	1,472

Din datele tabelului I reiese că randament mai ridicat în ulei volatil prezintă proba în care, pe lîngă acţiunea enzimelor proprii, se manifestă şi efectul beta-glucozidazei. Proba fără adaos de beta-glucozidază are randament de ulei volatil intermediar (0,04). Proprietăţile organoleptice şi valorile indicilor de refracţie nu prezintă diferenţe semnificative.

Separările cromatografice ale acestor probe de ulei volatil s-au realizat în diferite condiţii (9). În tabelul II şi figura 1 sînt redate rezultatele separărilor cromatografice.

Tabelul II

Date referitoare asupra separărilor cromatografice

Uleiurile volatile obţinute din probele	Rf	Fluorescenţa în UV/	Culoarea după pulverizare cu reactiv
Rădăcini în care acţionează enzimele proprii şi beta—glucozidaza (II)	0	galbenă	brun-maronie
	0,10	albăstruie	gri
	0,14	—	galben-verzuie
	0,18	albăstruie	violetă
	0,23	—	gri
	0,37	violetă	albastră
	0,48	gri-albăstruie	violetă
	0,55	—	gri
	0,60	—	gri-albăstruie
	0,69	—	gri-albăstruie
Rădăcini în care acţionează doar enzimele proprii (I)	0,10	albăstruie-gri	gri
	0,14	—	galben-verzuie
	0,18	albăstruie	violetă
	0,40	—	orange

* Suport : Silicagel G 254 ;
solvent : Acetil-benzen (5 :95) ;
reactiv : Vanilină 0,1%.

Pe baza acestor rezultate se trag următoarele concluzii :

— Din uleiul volatil obținut din proba de rădăcină fără adaos de beta-glucozidază exogenă se separă doar patru componenți, față de zece separate din probele care conțin enzima.

— Uleiurile volatile distilate din probele de rădăcini cu conținut de beta-glucozidază exogenă prezintă același aspect cromatografic, separîndu-se zece compuși cu valori R cuprinse între 0 și 0,69, avînd fluorescență și culori identice (vezi fig. 1).

În scopul diferențierii mai nete a compoziției celor trei probe de ulei volatil, am apelat la analiza gazcromatografică. Numărul compușilor separați gazcromatografic din proba de rădăcină tratată cu enzima exogenă este aproape de două ori mai mare (94) față de cei izolați din proba netratată cu beta-glucozidaza (51). În aceasta din urmă, în intervalul de timp de retenție : 14,24 (alfaterpineol) și 27,86 (beta-cariofilen) se separă 6 alcooli terpenici, față de cei 22 separați tot în acest interval din proba cu conținut de enzimă.

Conținutul procentual al acestor alcooli terpenici variază în limite de : 0,032—0,145, respectiv 0,020—3,189. Compușii terpenici separați în intervalul de timp de retenție : 5,14 (sabinen) și 27,86 (beta-cariofilen) din rădăcina tratată cu enzima exogenă sînt redate cu ajutorul gazcromatografiei.

BIBLIOGRAFIE

1. BANTHORPE D. V., MANN J. — *Phytochemistry*, 1972, *11*, 2 589.
2. BERGMEYER H. U. — Methoden der enzymatischen Analyse, vol. I, Verlag-Akademie, Berlin, 1970, p. 418.
3. DIXON M., WEB E. G. — Enzymes, Ed. Longmans Green and Co Ltd., Londra, 1958, p. 193.
4. INOUYE H., TAKEDA Y., MISHIMURA H. — *J. Chromatogr.*, 1976, *118*, 1, 201.
5. KIS ILONA — Teză de doctorat, I.M.F. Tîrgu Mureș, 1983.
6. SKOPP K., HÖRSTER H. — *Planta med.*, 1976, *29*, 3, 208.
7. SOOD P. P., CHAUHAN Z. T. — *Biol. Plant.*, 1982, *24*, 6, 407.
8. TAKEDA Y., MISHIMURA H., INOUYE H. — *Chem. Pharm. Bull.*, 1976, *24*, 6, 1 216.
9. TYIHÁK E — A rétegkromatográfia zsebkönyve. Müszaki kiadó, Budapesta, 1979, p. 316.
10. YOSHIOKA H., MABRY T. J., HIGO A. — *J. Org. Chem.*, 1969, *34*, 3 697.

Articol intrat în redacție la 8.IV.1985.

Indicele de clasificare : 615.734.191:545.844

SUMMARY

Ilona Kiss, G. Rácz, G. Tibori — BETA-GLYCOSIDIC HYDROLYSIS OF MONO- AND SESQUITERPENIC HETEROSIDES FROM ANGELICA ARCHANGELICA

The presence was investigated, of terpenic glycosides from the roots of Angelica archangelica L. species. Fresh roots were employed, obtained in the day when the samples were processed. From the homogenate of roots treated with beta-glycosidase the volatile oil was obtained by distillation. The composition of the volatile oil was analysed by thin-layer chromatography, and by gas-chromatography. The results obtained demonstrate that the roots of Angelica treated with beta-glycosidase liberate a new amount of volatile mono- and sesquiterpenic compounds, thus confirming the presence of terpenic glycosides in a representative of the Apiaceae family.

Contribuţii la studiul fitochimic al produsului *Salviae folium*

M. Tămaş, E. Făgărăşan, C. Ionescu

Facultatea de Farmacie, Cluj-Napoca

REZUMAT *S-a analizat calitativ şi cantitativ flavonoidele, uleiul volatil şi taninurile din produsul* Salviae folium *de proveniență românească. Prin cromatografie pe strat subțire de celuloză, tehnică bidimensională s-au pus în evidență 7 glicozide flavonice, iar dintre agliconii flavonici s-au identificat apigenina şi kempferolul.* Salviae folium *conține 1,1% flavonoide totale, determinate spectrofotometric şi exprimate în rutozid. S-a determinat un conținut de 0,85% ulei volatil, în care s-a identificat α şi β-thujona, camphora, 1,8-cineolul şi borneolul, principalii componenți, prin cromatografie în faza gazoasă. Prin metoda fotometrică cu pulbere de piele s-a determinat un conținut de 0,80% polifenoli tanoizi.*

Plante medicinale

Salvia officinalis L., jaleşul de grădină (fam. *Lamiaceae*), este cunoscută ca plantă medicinală de mai bine de două milenii (1, 5, 11), pentru ca în perioada de avînt a chimioterapiei să cunoască o diminuare a interesului medicinal. La noi în țară, acest produs a fost deficitar o perioadă, pentru ca, odată cu introducerea plantei în cultură, în ultimii ani, în județele din sudul țării, să apară şi posibilitatea şi necesitatea valorificării lui în fitoterapie.

S. officinalis este un subarbust de origine mediteraneană, se cultivă însă în multe țări din Europa şi S.U.A. (1, 5, 6, 7).

În *Salviae folium* s-au pus în evidență următoarele substanțe: ulei volatil (0,38—2,54%), taninuri condensate (2—13,7%), o lactonă diterpenică (picrosalvina 1,8%), triterpene (acid ursolic şi oleanolic) β-sitosterol (0,24%), flavonoide (1,66—1,92%), acizi fenilcarboxilici (acid acfeic, clorogenic, p-cumaric, fumaric, ferulic), saponine (0,15%), vitaminele B_1, C, rezine (5%), oleorezine (20%), substanțe estrogene (echivalente cu 6 000 U. I. estronă/kg produs), fitoncide, enzime, iar cenuşa reprezintă 5,8—6,08% (1, 2, 3). Dintre acestea, mai studiat a fost uleiul volatil, al cărui conținut şi compoziție chimică diferă în funcție de proveniență, de perioada de recoltare (7). În compoziția uleiului volatil s-au pus în evidență, ca principale componente, thujona şi camphora, apoi 1,8-cineolul, α şi β-pinon, salven, borneol, linalool, acetat de bornil

și acetat de linalil (7, 14). Cercetări recente asupra uleiului volatil de diferite proveniențe, efectuate prin cromatografie în fază gazoasă, au adus precizări asupra componentului principal, variația compoziției chimice în timpul dezvoltării plantei și un *studiu comparativ* al uleiului volatil din diferite specii de *Salvia* (4, 8, 19). Flavonoidele au fost studiate de Miski (7).

Pe baza unor cercetări farmacologice și observații clinice, produsului *Salviae folium* i se atribuie în prezent următoarele proprietăți terapeutice (1, 10, 9, 11) :

— aromatizant, eupeptic, indicat în dispepsii și atonii gastrointestinale, ușor colagog ;

— antisudorific, reduce puternic transpirația nocturnă ;

— în ginecologie, în tratamentul unor disfuncții ovariene, tulburări de menopauză și infantilism uterin ;

— în stomatologie, ca antiseptic și astringent, indicat în tratamentul inflamațiilor bucofaringiene și hemoragii gingivobucale ;

— în astenia nervoasă, ca urmare a efortului fizic și intelectual ;

— aromatizant și astringent în cosmetică și pentru creșterea părului.

În administrarea preparatelor de *Salvia* trebuie respectate dozele, deoarece uleiul volatil nu este lipsit de toxicitate.

La noi în țară, produsul *Salviae folium* a fost oficinal în FR VIII (20), dar în prezent este utilizat numai în compoziția ceaiului pentru gargară, a ceaiului antiastmatic și a țigărilor antiastmatice (22).

Pentru valorificarea superioară a produsului *Salviae folium*, sub forma unor extracte standardizate și forme farmaceutice cu aceste extracte, atît de uz extern, cît și intern, care au constituit și obiectul unor preocupări și experimentări ale noastre (17, 18), ne-am propus un studiu fitochimic al acestui produs de proveniență românească, pus la dispoziție de către Trustul „Plafar". Aceste rezultate ale cercetării urmează să fie aplicate la caracterizarea fizico-chimică a extractelor și preparatelor obținute din acest produs.

MATERIAL ȘI METODE

Am utilizat produsul vegetal uscat *Salviae folium* (pulvis) livrat de către Într. „Plafar" din Cluj-Napoca.

Flavonoidele. Analiza calitativă am efectuat-o pe un extract metanolic 5% obținut prin extragere la cald din pulberea vegetală degresată în prealabil cu cloroform. Am efectuat o analiză cromatografică pe strat subțire de celuloză microcristalină (Avicel-Merck), tehnică bidimensională după Mabry (13), și identificarea flavonelor sub lumină UV (365 nm) înainte și după revelare cu o soluție de $AlCl_3$ 2,5% în alcool etilic. În vederea analizei agliconilor flavonici am efectuat hidroliza acidă, iar agliconii rezultați i-am extras cu acetat de etil și i-am supus analizei cromatografice pe strat subțire de celuloză, utilizînd ca fază mobilă sistemul *Forestal agliconi* (13). Ca substanțe de referință am utilizat apigenina (Roth), quercetol și kempferol (Merck).

Determinarea cantitativă am efectuat-o prin metoda spectrofotometrică, după F.R.IX (21), bazată pe reacția de colorare a flavonelor cu ionul Al^{+3} și exprimarea conținutului de flavonoide totale în rutozid.

Taninurile au fost determinate cantitativ prin tehnica spectrofotometrică cu pulbere de piele după Lukner (12), rezultatele exprimînd polifenolii care reacționează cu pulberea de piele, în pirogalol.

Uleiul volatil a fost extras și determinat cantitativ din produsul vegetal uscat, prin tehnica antrenării cu vapori de apă, în aparatul prevăzut de F.R.IX (21).

Analiza calitativă a uleiului volatil extras am efectuat-o atît prin cromatografie pe strat subțire (16), cît și prin analiză cromatografică în fază gazoasă.

Cromatografia pe strat subțire am efectuat-o în următoarele condiții experimentale :

— faza staționară : silicagel G (Merck) întins în strat de 0,25 mm, activate 30 min la 110°C ;

— faza mobilă, toluen-acetat de etil (4:1) ;

— identificare : vanilină — H_2SO_4 (16) urmată de încălzire la 110°C ;

— substanțe etalon : 1,8-cineol (Loba), camphora (Loba), borneol (Fluka) din soluții benzenice 0,1%.

Analiza cromatografică în fază gazoasă am efectuat-o în următoarele condiții experimentale :

— cromatograf GDI cu detector cu ionizare în flacără ;

— coloană Carbowax 20 M 15% pe Gaschrom Q ;

— coloană oțel inox 2 m × 2 mm ∅ intern ;

— program de temperatură : coloană 60°C, 5 min, program 5°/min la 210°C ;

— gaz purtător : argon 19 ml/min ;

— determinarea cantitativă a componentelor s-a efectuat prin integrare și reprezintă proporția, în procente, din uleiul volatil.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

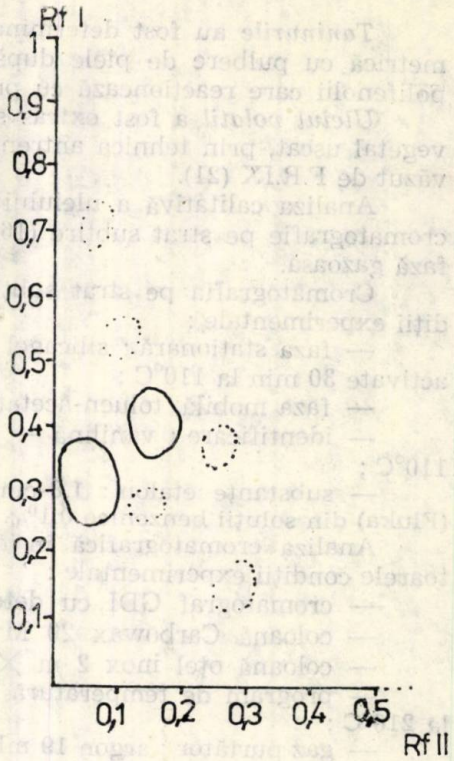
În produsul vegetal medicinal *Salviae folium,* de proveniență românească, am determinat un conținut de 1,1% flavonoide totale exprimate în rutozidă, 0,85 ml ulei volatil/100 g produs uscat și 0,80% polifenoli care reacționează cu pulberea de piele.

Din analiza cromatogramei glicozidelor flavonice (fig. 1) se poate constata că în *Salviae folium* sînt prezente 2 glicozide flavonice principale, pe lîngă care mai apar 5 glicozide, dar numai în urme. Agliconii flavonici evidențiați cromatografic sînt în număr de 3, dintre care am identificat kempferolul (Rf = 0,50) și apigenina (Rf = 0,72). Al treilea prezintă Rf = 0,82 (neidentificat). Pe lîngă agliconii flavonici amintiți, pe cromatogramă mai apar 2 pete cu fluorescență albastră (Rf = 0,77 și 0,92) care corespund unor derivați fenil-propanici.

Prin cromatografie pe strat subțire am pus în evidență 6 componente în uleiul volatil (fig. 2), dintre care am identificat 1,8-cineolul, borneolul și thujona (pentru care am aplicat în paralel ulei volatil de *Thuja occidentalis,* unde thujona reprezintă componentul principal). Prin tehnica utilizată nu se poate evidenția camphora.

Din analiza cromatografică în fază gazoasă (fig. 3, tabelul 1) rezultă că în uleiul volatil de *Salvia officinalis* de proveniență românească există 13 componente, dintre care principalele sînt reprezentate de β- și α-thujonă (23,10 + 10,94 = 34,04%), camphora (26,53%), 1,8-cineolul (13,68%) și borneolul (7,49%).

Fig. 1. — Cromatografia pe strat subțire a glicozidelor flavonice din *Salvia folium* (tehnica bidimensională).



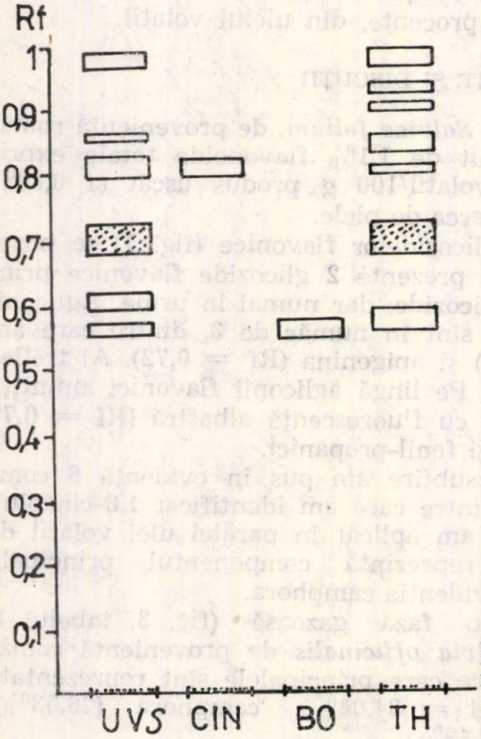


Fig. 2. — Cromatografia pe strat subțire a uleiului volatil din *Salviae folium*. *UVS* — ulei volatil de *Salvia officinalis*; *CIN* — 1,8-cineol; *BO* — borneol; *TH* — ulei volatil *Thuja occidentalis*.

CONCLUZII

Am efectuat o determinare cantitativă a flavoanelor, taninurilor (polifenoli care reacționează cu pulberea de piele) și uleiului volatil din produsul indigen *Salviae folium* ;

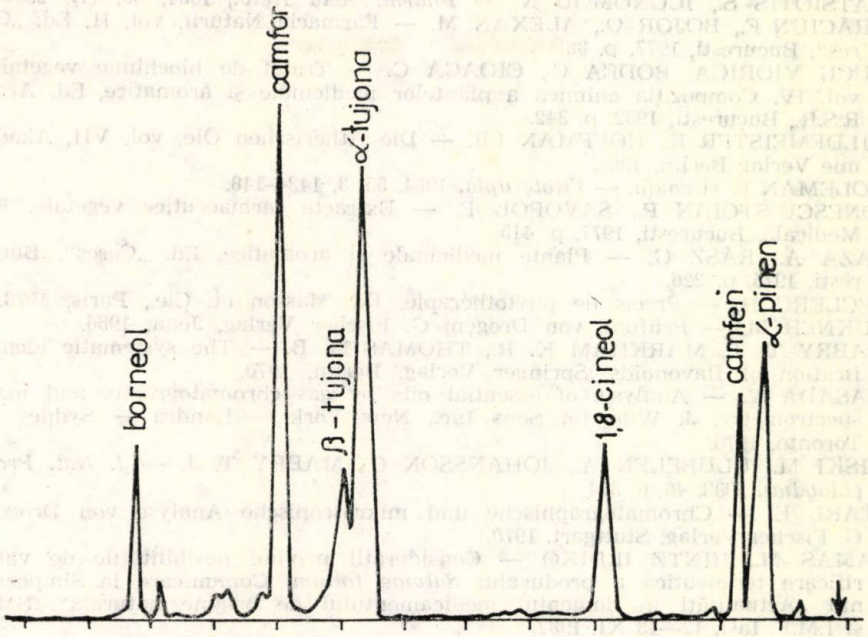


Fig. 3. — Cromatografia în faza gazoasă a uleiului volatil de *Salvia officinalis.*

Tabelul I

Determinarea cantitativă a componentelor uleiului volatil de Salvia oficinalis

Nr.	Denumirea componentei	%
1	α-pinen	4,88
2	camphen	4,31
3	β-pinen	0,34
4	α-felandren	0,37
5	1,8-cineol	13,68
6	limonen	0,56
7	α-thujona	10,94
8	β-thujona	23,10
9	camphora	26,53
10	cariofilen	1,05
11	terpineol	2,34
12	borneol	7,49
13	neidentificat	2,87

Am evidențiat cromatografic 7 glicozide flavonice și 3 agliconi flavonici, dintre care am identificat apigenina și kempferolul.

Prin analiză cromatografică în fază gazoasă am identificat principalele componente ale uleiului volatil și am stabilit valoarea lor procentuală în uleiul volatil.

BIBLIOGRAFIE

1. BENIGNI R., CAPRA C., CATTORINI P. E. — Piante medicinali, vol. II, Inverni della Beffa, Milano, 1964, p. 1 409.
2. BRIESKORN I. C. H., BUCHBERGER L. — *Planta med.*, 1973, *24*, 190.
3. BRIESKORN I. C. H., KAPADIA Z. — *Planta med.*, 1980, *38*, 86.
4. CATSIOTIS S., ICONOMOU N. — *Pharm. Acta Helv.*, 1984, *59*, (1), 29—32.
5. CRĂCIUN F., BOJOR O., ALEXAN M. — Farmacia Naturii, vol. II, Ed. „Ceres", Bucureşti, 1977, p. 88.
6. CUCU VIORICA, BODEA C., CIOACĂ C. — Tratat de biochimie vegetală : vol. IV. Compoziţia chimică a plantelor medicinale şi aromatice, Ed. Acad. R.S.R., Bucureşti, 1982, p. 342.
7. GILDEMEISTER E., HOFFMAN FR. — Die Ätherischen Öle, vol. VII, Akademie Verlag Berlin, 1961.
8. HOLEMAN E. şi colab. — *Fitoterapia*, 1984, 55, 3, 143—148.
9. IONESCU-STOIAN P., SAVOPOL E. — Extracte farmaceutice vegetale, Ed. Medicală, Bucureşti, 1977, p. 415.
10. LAZA A., RÁSZ G. — Plante medicinale şi aromatice, Ed. „Ceres", Bucureşti, 1975, p. 226.
11. LECLERC H. — Précis de phytothérapie, Ed. Masson et. Cie., Paris, 1973.
12. LUKNER M. — Prüfung von Drogen, G. Fischer Verlag, Jena, 1966.
13. MABRY T. J., MARKHAM K. R., THOMAS M. B. — The systematic identification of flavonoids. Springer Verlag, Berlin, 1970.
14. MASADA Y. — Analysis of essential oils by gas chromatography and mass spectrometry, J. Wiley et Sons Inc., New York — Londra — Sydney — Toronto, 1976.
15. MISKI M., ULUBELEN A., JOHANSSON C., MABRY T. J. — *J. Nat. Prod. (Lloydia)*, 1983, *46*, 6, 874.
16. STARL E. — Chromatographische und mikroscopische Analyse von Drogen, G. Fischer Verlag, Stuttgart, 1970.
17. TAMAS M., HINTZ ILDIKO — Consideraţii privind posibilităţile de valorificare terapeutică a produsului *Salviae folium*. Comunicare la Simpozionul „Actualităţi în domeniul medicamentului de origine naturală". SMN şi I.M.F. Iaşi, 12—13 XI. 1982.
18. VINŢI D., RAICAN DANA, TAMAS M., TOADER S. — Aprecierea efectului extractului de *Salvia* în tratamentul unor tulburări de climacteriu. Comunicare la Simpozionul „Medicamente indigene de provenienţă vegetală", I.M.F. Cluj-Napoca, 5.XII.1985.
19. VENKATACHALAM K. V., KJONAAS R., CROTEAU R. — *Plant Physiol*, 1984, 76, 148—150.
20. * * * — Farmacopeea română, ed. a VIII-a, Ed. Medicală, Bucureşti, 1965, p. 295.
21. * * * — Farmacopeea română, ed. a IX-a, Ed. Medicală, Bucureşti, 1976, p. 259.
22. * * * — Produse farmaceutice folosite în practica medicală, Ed. Medicală, Bucureşti, 1976.

Articol intrat în redacţie la 17.II.1986.

Indicele de clasificare : 615.32 Salvia

SUMMARY

M. Tămaş, E. Făgărăşanu, C. Ionescu — CONTRIBUTIONS TO THE PHYTOCHEMICAL STUDY OF SALVIA FOLIUM

A qualitative and quantitative study was carried out, of flavonoids, volatile oil and tanins from Salvia folium of romanian origin. By two-dimensional cellulose acetate chromatography a total of seven flavonic glycosides were evidenced, and apigenine and kempferol were identified, of the flavonic aglycons. Salviae folium contains 1.1% total flavonoids, as determined spectrometrically and expressed as rutoside. A content of 0.85% volatile oil was also determined, in which beta- and alpha-tujone, camphora, 1,8-cineol and borneol were identified, by gas-chromatography, which are the main components. By the photometric technique a content of 0.80% tanoid phenols were also identified.

Studiul fitochimic al speciei *Grossheimia macrocephala (Muss. Pusch. D. Sosn. A. Takht)*, Fam. Asteraceae

Marioara Monea

Facultatea de Farmacie, Tîrgu Mureş

REZUMAT *S-a efectuat studiul fitochimic al speciei* Grossheimia macrocephala, *sin.* Centaurea macrocephala Willd *privind flavonele, substanţele sescviterpenice cu gust amar şi derivaţii cofeilchimici.*

Dintre flavone, s-a pus în evidenţă varingenina *şi* scutelarina, *din totalul de 5 componenţi separaţi cromatografic.*

Au fost separate cromatografic două lactone sescviterpenice, dintre care una corespunde grosheiminei.

Conţinutul procentual de O-dihidroxifenoli este de 1,55%, din care 1,20% revine acidului clorogenic, utilizat ca substanţă de referinţă.

Plante medicinale

Grossheimia macrocephala, sin. *Centaurea macrocephala Willd.,* face parte din familia *Asteraceae*, genul *Centaurea,* deşi unii autori — datorită aspectelor taxonomice, cît şi compoziţiei chimice — tind să o încadreze într-un gen aparte — *Grossheimia.*

În literatura de specialitate se găsesc date privind compoziţia chimică complexă a acestei specii, legate mai ales de substanţele amare de tipul lactonelor sescviterpenice amare (5), alcaloizi (3, 4), flavonoide (1), acid clorogenic şi derivaţi (3), iar cercetări mai recente descriu prezenţa substanţelor triterpenice de tip acid ursolic (6).

Lucrarea se ocupă cu studiul fitochimic complex al speciei *Grossheimia macrocephala,* specie cultivată în grădina de plante medicinale a I.M.F. Tîrgu-Mureş.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Produsul recoltat a fost uscat la temperatura camerei, pulverizat şi supus extracţiei cu diferiţi solvenţi, în funcţie de solubilitatea compuşilor căutaţi.

Flavonoide

Studiul acestora, cantitativ şi calitativ, s-a efectuat conform metodologiei FR IX la produsul *Cynarae folium.* Izolarea cromatografică s-a efectuat din extracte obţinute prin macerare cu alcool etilic concentrat şi cu metanol, după care extractele au fost supuse refluxării

timp de cîte 5 min., apoi filtrate şi reduse sub presiune redusă la volum mic. Izolarea componentelor flavonoidice s-a realizat pe hîrtie Whatman 1 şi 4, în mai multe sisteme de solvenţi (tabelul I).

Tabelul I

Separarea componentelor flavonoidice la Grossheimia macrocephala

Nr.	Solventul	Numărul de compuşi separaţi
1	n-butanol : ac. acetic : apă (4 :1 :5)	3 spoturi de culoare galbenă (UV.)
2	ac. acetic 15%	2 spoturi de culoare galbenă (UV.)
3	acetat de etil : ac. formic : apă (10 : 2 :3)	2 spoturi de culoare galbenă (UV.)
4	Cloroform : ac. acetic : apă (13 : 6 :1)	5 spoturi de culoare galbenă (UV.)

Ca substanţe de referinţă am utilizat narigenina, rutozid, hiperozida, cvercimeritrina, luteolin-7-glucozida şi scutelarina, ale căror valori Rf, în solvenţii menţionaţi în tabelul I, sînt redate în tabelul II.

Tabelul II

Valorile Rf ale substanţelor etalon utilizate

Substanţa	Solventul de migrare şi valoarea Rf			
	1	2	3	4
Naringenina	0,47	0,45	—	0,88
Rutozid	0,49—0,51	0,50	0,65	1,14—0,15
Hiperozida	0,46—0,48	0,37	0,81	0,19
Cvercimeritrina	0,30—0,40	0,10—0,15	0,52—0,60	0,14—0,18
Luteolin-7-glucozida	0,40	0,15	0,54—0,60	0,10—0,17
Scutelarina	0,37	0,15	0,52	0,11

Comparînd rezultatele obţinute la *Grossheimia macrocephala* (tabelul III) cu cele ale substanţelor etalon se poate presupune prezenţa naringeninei şi scutelarinei, alături de altele a căror identitate nu se poate stabili numai pe baza acelor rezultate.

Tabelul III

Valorile Rf ale substanţelor separate la G. macrocephala

Solventul	Valoarea Rf	Substanţa etalon corespunzătoare acestei valori Rf
1	0,45—0,47	naringenina 0,47
1	0,35	scutelarina 0,37
1	0,20—0,25	neindentificată

Lactone sescviterpenice

Extragerea acestor compuşi se face cu alcool metilic la cald, prin refluxare, după care extractul se reduce sub presiune redusă. După

reducere la vid, se diluează cu apă 1:1 și se extrage în pîlnie de separare cu cloroform, de mai multe ori. Extractele cloroformice se evaporă la volum mic și se separă prin cromatografie pe strat subțire. Lactonele sescviterpenice se identifică prin pulverizarea cromatogramelor cu o soluție de $KMnO_4$ 1% și Na_2CO_3 2% (1:1); amestecul se face proaspăt. Migrarea s-a realizat în următorii solvenți: cloroform : acetonă (3:1), benzen : cloroform : acetonă (1:1:1) și eter. Rezultatele sînt redate în tabelul IV. Ca substanțe de referință am utilizat cnicină, salonitolid și grosheimina.

Tabelul IV

Valorile Rf ale substanțelor etalon și a extractului de Grossheimia macrocephala

Substanța/Extractul	Valorile Rf obținute în solvenții		
	1*	2	3
Cnicina	0,10 0,12	0,11	0,28
Salonitolid	0,20 0,25	0,29	0,37
Grossheimina	0,55	0,59	0,67
Grossheimia macrocephala	0,55 0,38	0,59	0,67

* *1* — cloroform : acetonă (3 : 1);
2 — benzen : cloroform : acetonă (1 : 1 : 1);
3 — eter.

Din tabelul IV reiese prezența în extractul de *G. macrocephala* a două substanțe, dintre care una corespunde grosheiminei, iar cealaltă este neidentificată.

o-dihidroxifenoli

S-a efectuat determinarea cantitativă a compușilor cafeil chinici prin metoda descrisă de FR IX la produsul *Cynarae folium*, utilizînd ca substanță etalon acidul clorogenic. Valorile găsite sînt următoarele: 1,55 g% conținut total, din care 1,20% revine acidului clorogenic. S-a efectuat și separarea cromatografică a acestor compuși utilizînd cromatografia pe hîrtie.

CONCLUZII

S-a efectuat studiul fitochimic al speciei *Grossheimia macrocephala*, sin. *Centaurea macrocephala Willd.*, privind flavonele, substanțele sescviterpenice cu gust amar și derivații cafeil chinici.

Dintre flavonele prezente în părțile aeriene de *G. macrocephala* s-a pus în evidență narigenina și scutelarina, din totalul de 5 componenți separați cromatografic.

S-a efectuat separarea și identificarea a două lactone sescviterpenice amare, dintre care una corespunde grosheiminei.

Conținutul procentual de o-dihidroxifenoli este de 1,55%, din care 1,20% revine acidului clorogenic, utilizat ca substanță de referință.

BIBLIOGRAFIE

1. AHMED F. Z. și colab. — *Phytochemistry*, 1970, 9, 1 595; *Planta med.*, 1970, *18*, 3, 227.
2. DROSZDZ B. — *Diss. Pharm. Pharmacol.*, 1968, 20, 93.
3. MONEA MARIOARA — *Farmacia (Buc.)*, 1971, 1, 45.

4. MUCEA M. — Studiul fitochimic al speciei *Grossheimia macrocephala* (Muss. Pusch. D. Sosn. et A. Takht.). Lucrare de diplomă, Tg. Mureș, 1983.
5. RIBALKO K. S., BANKOVSKIE A. J., KIBALICI P. H. — *J. Obs. Him.*, 1964, 4, 1 358.
6. AHMED N., ROWANIA BIBI — *Fitoterapia*, 1979, 5, 199.

Articol intrat în redacție la 8.VIII.1985.

Indicele de clasificare : 615.32 Grossheimia : 615.734.167

SUMMARY

Marioara Monea — THE PHYTOCHEMICAL STUDY OF THE GROSSHEIMIA MACROCEPHALA SPECIES (Muss. Pusch. D. Sosn, A. Takht), ASTERACEAE FAM.

The phytochemical study of the Grosshemia macrocephala species was carried out, (sin. *Centaurea macrocephala Wild)*, with regard to flavones, bitter-tasting sesquiterpenic substances, and coffeilchemical derivatives. Of the flavones *varingenine* and *scutelarine* could be demonstrated, out of the five compounds separated by chromatography. Two lactones were also separated chromatographically, both sesquiterpenic, one of which corresponded to *grosheimine*. The percental contents of O-dihydroxyphenols was 1.55%, of which 1,20% was represented by chlorogenic acid that was used as a reference substance.

РЕЗЮМЕ

Марюара Моня — ФИТОХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВИДА Grossheimia macrocephala (Muss. Pusch. D. Sosn. A. Takhat) ИЗ СЕМЕЙСТВА Asteraceae

Авторы провели фитохимическое исследование вида Grossheimia Macrocephala син. Cenaturea Macrocephala в отношении флавонов, т.е. шеститерпеновых веществ, имеющих горький вкус, и их кофеилхимических производных.

Из общего числа 5 составных вещества, выделенных хроматографически, были выявлены и флавоны, а именно — Varingenina и Scutelarina.

Также, при помощи хроматографии, были выделены и два шеститерпеновых лактонов, один из которых соответствует гроссгеймии.

Процентное содержание О-дигидроксифенолов равняется 1,55%, из которых 1,20% принадлежит хлорогеновой кислоте, играющей роль ориентировочного вещества.

NECROLOG

Prof. dr. doc. **Teodor Goina** (1896—1985), om de Știință Emerit al Republicii Socialiste România

Numai după ce mizezi viața pe ceva poți să te înalți deasupra ei.

(Paul Gadenne)

„Am preluat, pentru înființarea Disciplinei de Farmacognozie, o zestre mai puțin decît minoră, ca după un război. A fost necesar să organizez totul de la început, iar printr-o muncă asiduă, neîntreruptă, să îmbunătățesc și să-mi lărgesc din an în an activitatea. Gîndul meu plin de recunoștință și pietate se îndreaptă spre aceia care mi-au fost maeștri. Alături de prof. dr. Gh. Pamfil, care preda chimia farmaceutică și farmacia galenică, prof. dr. Gh. Martinescu, titularul Catedrei de Farmacologie și Farmacognozie, s-a identificat cu problemele Farmaciei și ale Farmacognoziei în special".

Sînt cuvintele prof. dr. doc. Teodor Goina, consemnate în 1972, cu prilejul unui interviu pentru revista „Dialog", a studenților clujeni din Institutul de Medicină și Farmacie, răspunzînd la o întrebare legată de împlinirea unei jumătăți de secol de cînd, în 1922, ca tînăr farmacist, i se încredințase dificila răspundere de a face să fiinteze, în toată puterea cuvîntului, Disciplina de Farmacognozie de la Universitatea Daciei Superioare. Cît de bine a reușit, s-a confirmat peste mulți ani, cînd în fruntea unui colectiv de specialiști de la Facultatea de Farmacie din București, Cluj, Iași și Tg. Mureș a coordonat redactarea primului manual românesc de Farmacognozie încredințat tiparului (1967), cînd i s-a acordat titlul de „Om de știință emerit" (1970), cînd mai multe certificate de inventator i-au atestat prioritatea în lume a unor lucrări de concepție în domeniul medicamentelor din produse naturale și cînd sub conducerea sa științifică au fost acordate 12 titluri de doctorat în specialitatea Farmacognozie.

Teodor Goina s-a născut în localitatea Budureasa din județul Bihor, la 27 februarie 1896, ca al nouălea copil în familia unui învățător.

A urmat clasele primare la școala din Budureasa, iar liceul — la Beiuș, unde a absolvit în 1916

Cu practica de farmacie făcută în Oradea, s-a înscris la Facultatea de Medicină din Cluj, unde a obținut diploma de farmacist, în 1921.

Remarcîndu-se prin hărnicie, corectitudine și înclinație spre studiu, a fost angajat preparator, asistent, apoi șef de lucrări (1921—1922) la Farmacia Clinicilor Universitare, al cărui director era prof. dr. Gh. Pamfil (1883—1965).

Transferat în 1922, la Institutul de Farmacologie și Farmacognozie de sub conducerea prof. dr. Gh. Martinescu (1874—1937), a predat demonstrațiile practice de Farmacognozie pentru 12 serii de medicinești în Cursul de Farmaco-

gnozie cu demonstrații pentru studenții farmaciști, avîndu-l asistent pe farm. Corneliu Cosma.

Teza sa de doctorat „Contribuțiuni la studiul farmacognostic al plantei *Berberis vulgaris L.*", efectuată sub conducerea prof. Gh. Martinescu, i-a fost calificată „Magna cum laude" (1929).

Funcția de șef de lucrări i-a fost recunoscută și la Facultatea de Farmacie din București, în intervalul 1.X.1934—1.I.1937, după aplicarea Legii pentru concentrarea învățămîntului farmaceutic din România.

De două ori clasificat întîiul pe țară, la concursurile pentru concesii de farmacii, a administrat, mai întîi în Cluj, actuala farmacie nr. 1 din Piața Libertății, apoi și în București, actuala farmacie nr. 3 din Bd. Gheorghiu-Dej, fără a o abandona pe cea dintîi. De la 1 ianuarie 1937 a activat numai ca farmacist, inclusiv după 1944, cînd farmacia din Cluj i-a fost restituită.

Între 1947 și 1949, rechemat în învățămîntul farmaceutic clujean, a contribuit la reorganizarea lui. În 1949 i s-a acordat funcția de conferențiar și în 1957 aceea de profesor la Farmacognozie. Din 1956 pînă la data pensionării 1966, a fost șeful Catedrei de Farmacognozie — Botanică.

În activitatea de cercetare științifică s-a ocupat de plantele medicinale indigene, abordînd inițial tematici mai simple, din care au rezultat preparate extractive din specii ca *Alchemilla vulgaris*, *Matricaria chamomilla*, *Mentha piperita* și *Potenntila anserina*.

A trecut apoi la extragerea, izolarea și purificarea unor principii active: alcaloizii din *Berberis vulgaris*, citizina din semințele de *Laburnum anagyroides*, filicina pură și filicina brută pentru uz veterinar din *Dryopteris filix mas*. Studiul întreprins asupra florilor de *Tilia tomentosa* (sin. *T. argentea*) a condus la acceptarea lor oficială ca drog medicinal în Farmacopeea română ed. a VIII-a (1965), pentru prima dată în lume, alături de produsul tradițional obținut de la speciile *T. cordata* și *T. platyphyllos*. A promovat prin multe dintre lucrări, fitoterapia pe baze științifice, direcție favorizată de conlucrarea cu prof. C. C. Velluda (1893—1978) și colab., conlucrare pe care o amintea cu deosebită căldură. Docența, apoi brevetele de invenție obținute cu diverși colaboratori, pentru medicamente ca Galcorin, Aftozol, Biloton ș.a. reprezintă cîteva dintre confirmările acestei activități, distinsă de Consiliul de Stat al Republicii Socialiste România, cu titlul de Om de știință emerit (1970).

Ca didact, a dăruit studenților din 12 serii de medici și 40 de promoții de farmaciști, răspîndiți în toată țara, înalte cunoștințe științifice și un desăvîrșit exemplu de ținută profesională.

Privea cu dragoste ascensiunea foștilor săi studenți, printre care își amintea întîi de prof. dr. Victor Ciocănelea, care îi devenise coleg predînd Tehnica farmaceutică la Cluj, prof. dr. Iosif Dick de la Tehnologia medicamentelor de sinteză din Politehnica Timișoreană și dr. farm. Virgil Lupea șef de sector la Institutul de Sănătate Publică și Cercetări Medicale din Timișoara, menționînd că ei obținuseră cele mai bune rezultate la concursurile pe țară ale farmaciștilor și că s-au ridicat din ce în ce mai mult în învățămîntul universitar românesc și în știință. Își exprima, de asemenea, satisfacția pentru cercetările de valoare din cele 12 doctorate a căror conducere științifică o realizase (este vorba de tezele doctorilor farmaciști: L. Adam, E. Grigorescu — 1963, G. Suciu — 1969, Michaela Pitea —1970, Georgeta Lupuțiu, Viorica Arustei, H. Popescu, Iolanda Geréd Csegedi, Maria Monya — 1971, Lucia Grecu — 1973, Lavinia Vlad — 1974, L. Tuka — 1977) și se bucura de realizarea unora dintre foștii săi doctoranzi în domeniul universitar.

Acestea au fost viața, activitatea și bucuriile profesorului Teodor Goina.

A închis ochii, pentru totdeauna, la 29 aprilie 1985, după o scurtă și discretă suferință, deplin conștient pînă în ultimele ore. Învățămîntul superior clujean a pierdut pe cel mai vîrstnic, mai înțelept, mai blajin, mai omenos și mai iubit dintre profesorii Facultății de Farmacie, pe ultimul supraviețuitor din generația primilor asistenți ai strălucitoarei pleiade de savanți care au dat ființă, temei și glorie universității clujene de după 1919.

S-a așezat acum, pentru veșnicie, cu prea cunoscuta-i sobrietate, la încheierea coloanei acelor oameni mari și ilustri. Disciplina de Farmacognozie din Cluj-Napoca a evoluat și își continuă activitatea sub pecetea creatoare a unui caracter dăruit binelui, gîndirii înțelepte, științei înnobilate de modestie.

Conf. dr. H. Popescu

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

В. Зота, Елена Григореску, Г. Зуки, И. Корнэчел — *Исследования в сфере класса Тиазолидонов* 129

Юлиана Попович, Елиза Гафицяну, В. Дорняну, Стериана Браха, Эм. Григореску, А. Ионеску, П. Герасим, Иоланда Мерк, Зеновия Прикоп, Юлия Василиу — *Вклад в осуществление основанных на коллагене вагинальных суппозиториев* 135

Юлияна Попович, Стериана Браха, Елиза Гафицяну, В. Дорняну, Эм. Григореску, А. Ионеску, П. Герасим, Иоланда Мерк — *Изучение некоторых коллагеновых гелей для внутривлагалищного применения* 141

Н. Бэрбулеску, Иоана Шарамет, Ф. Коку — *Синтез ряда новых -[4'-(арилсульфонил)] -фенил-4-алкил(арил)-тиазолов* . . . . . ; 149

Крина Мария Попа, Г. Мораит — *Вклад в аналитическое определение Дипиридамола. Химические, гравиметрические и редоксиметрические методы дозировки* 159

Екатерина Андронеску, Е. Бордаш, Виорика Филипаш, П. Петку — *Противоспалительное действие медного хлорофиллина* 167

Клара Бузогани, Виорика Куку — *Динамика накопления, распределение и сохранение иридоидов в растении Leonorus cardiaca L. и L. villasus Desf.* 173

Илона Киш, Г. Рач, Г. Тибори — *Бета-гликозидный гидролиз моно- и шеститерпеновых гетерозидов, содержащихся в растении Angelica archangelica* . . . 177

М. Тэмаш, Е. Фэгэрэшан, К. Ионеску — *Вклад в фитохимическое изучение продукта Salviae folium* 181

Мариоара Моня — *Фитохимическое изучение вида Grossheimia macrocephala* (Muss. Pusch. D. Sosn. A. Taskht), *Fam. Asteraceae.* 187

Некролог

Рецензии

Рефераты

SUMAR

Pag.

V. Zota, Elena Grigorescu, Gh. Zuchi, I. Cornăcel — Cercetări în clasa Tiazolidonelor 129

Iuliana Popovici, Eliza Gafiteanu, V. Dorneanu, Steriana Braha, Em. Grigorescu, A. Ionescu, P. Gherasim, Iolanda Merk, Zenovia Pricop, Iulia Vasiliu — Contribuţii la realizarea de supozitoare vaginale pe bază de colagen 135

Iuliana Popovici, Steriana Braha, Eliza Gafiteanu, V. Dorneanu, Em. Grigorescu, A. Ionescu, P. Gherasim, Iolanda Merk — Studii asupra unor geluri de colagen cu aplicare endovaginală 141

N. Bărbulescu, Ioana Şaramet, F. Cocu — Sinteza unor noi 2-[4'-(arilsulfonil)]-fenil-4-alchil(aril)-tiazoli 149

Crina Maria Popa, Gh. Morait — Contribuţii la determinarea analitică a dipiridamolului. Metode chimice de dozare, gravimetrice şi redoximetrice 159

Ecaterina Andronescu, E. Bordaş, Viorica Filipaş, P. Petcu — Acţiunea antiinflamatoare a clorofilinei cuprice 167

Klara Buzogany, Viorica Cucu — Dinamica de acumulare, repartizarea şi conservarea iridoidelor în planta *Leonurus cardiaca L.* şi *L. villosus Desf.* 173

Ilona Kiss, G. Rácz, G. Tibori — Hidroliza beta-glicozidică a heterozidelor mono- şi sescviterpenice din *Angelica archangelica* 177

M. Tămaş, E. Făgărăşan, C. Ionescu — Contribuţii la studiul fitochimic al produsului *Salviae folium* 181

Marioara Monea — Studiul fitochimic al speciei *Grossheimia macrocephala* (Muss. Pusch. D. Sosn. A. Takht), *Fam. Asteraceae* 187

Necrolog

Recenzii

Referate

„Cititorii din străinătate se pot abona prin ROMPRESFILATELIA sectorul Export-import presă P.O. Box 12—201 Telex 10376, Bucureşti, Calea Griviţei nr. 64—66".

EDITURA MEDICALĂ

I.P. Informaţia cd. 2329

41 500

Lei 10

E 2159

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

REFERALVA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE :

Redactor responsabil :	prof. D. GR. CONSTANTINESCU
Redactor responsabil adjunct :	prof. V. STĂNESCU
Secretari responsabili de redacție :	conf. VASILICA ANTONESCU
	prof. ST. TĂMĂȘDAN

MEMBRI :

Conf. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), prof. V. CIOCÂNELEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRĂU (Iași), farm. I. CRUCEANU, prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FÎRȘIROTU, farm. M. GEORGESCU, prof. I. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, prof. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, prof. D. OȚELEANU, farm. V. POPOVICI (Timișoara), farm. NICULINA POPA, conf. E. PUȘCARU, conf. N. ȚUCHEL, farm. R. VASILIEV

4

OCTOMBRIE — DECEMBRIE 1986

CONTENTS

Page

D. Oţeleanu, Gh. Zuchi, Maria Agnes Dimitriu — Synthesis of some azomethines : para-hydroxybenziliden-2-imino-5-R-mercapto-1, 3, 4-thiadiazoles 193

Iuliana Popovici, Eliza Gafiţeanu, Florica Dima, V. Dorneanu, Maria Vasilescu, Anişoara Hriscu, Mariana Voitcu, P. Gherasim, Zenaida Petrescu — Studies on the preparation and control of certain dermatologic emulsions of the U/A type containing erythromycin lactobionate employed in the treatment of pyodermitis. *Note I.* 201

T. Stan, L. Armăşescu, Eufemia Ştefănescu, D. Bălălău, Diana Grigorian — Contributions to the determination of halogens as polluting agents . . 209

Eufemia Ştefănescu, Vasilica Antonescu, D. Băiălău, Elena Bivol, T. Stan — A chromatographic study of pentazocin in the setting of multiple-drug intoxication. *Note I.* 217

Eufemia Ştefănescu, Vasilica Antonescu, D. Bălălău, Elena Bivol, T. Stan — Contributions to the spectrophotometric determination of pentazocine (Fortral). *Note II.* 221

M. I. Popa, Cr. Simionescu, S. Dumitriu, A. Crîngu, A. Stratone, V. Roşca — Determination of chloramphenicol în the blood by high-pressure liquid chromatography 227

Viorica Istudor, Ioana Şaramet, Gherghina Bucur-Cotirlan, Veronica Dumitrescu — A promising anti-lithiasis preparation — seeds of *Citrullus vulgaris* Schard 231

Gh. Zuchi, Filip Chiraleu — Studies in the phosphonic acids class. *Note VII.* The study of the NMR spectrum of certain mono- or diethyl phosphonic esters obtained from p-hydroxybenzaldehyde and o-chlorbenzaldehyde 239

Reviews

Summaries of the journal for 1986

Authors's index

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMANIA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 10, Sectorul I – Telefon 13.89.73 – 14.10.71

VOLUMUL XXXIV OCTOMBRIE 4 DECEMBRIE 1986

Sinteza unor azometine : para-hidroxibenziliden-2-imino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazoli

D. Oțeleanu, Gh. Zuchi, Maria Agnes Dimitriu
Disciplina de industria medicamentelor, Facultatea de Farmacie, I.M.F. București

REZUMAT

Prin reacția de condensare dintre 2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazoli și para-hidroxibenzaldehidă, raport molar 1/1, s-au obținut 11 compuși, necitați în literatura de specialitate din seria para-hidroxibenziliden-2-imino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazoli.

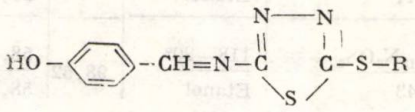
Structura acestor produși a fost verificată prin analiza cantitativă a elementelor și confirmată de spectrografia în IR și UV.

Benzolum
Aldehide
Spectrofotometrie
Chimie, farmacie

În continuarea cercetărilor (1, 2), în scopul obținerii unor baze Schiff 1, 3, 4-diadiazolice cu activitate biologică, ne propunem sinteza unei noi serii de azometine care să posede funcția hidroxi- în poziția para- față de gruparea benziliden.

Avînd în vedere faptul că formarea bazelor Schiff este o reacție proprie organismului, presupunem (3, 4) că și compușii noi sintetizați vor putea fi mai ușor metabolizați în organism.

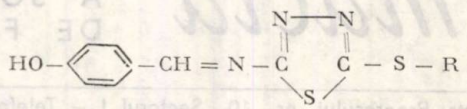
În prezenta lucrare ne-am propus să obținem noi compuși cu formula generală :



rezultați în urma reacției de condensare dintre parahidroxibenzaldehidă și 2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazoli.

S-au sintetizat 11 compuși din seria para-hidroxibenziliden-2-imino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazoli, pe care nu i-am găsit citați în literatură și care sînt prezentați în tabelul I.

Tabelul I



Nr. crt.	H	Formula moleculară / Greutatea moleculară	P.t.°C / Solvent	Rdt (%)	C% c/g	H% c/g	N% c/g	S% c/g
1	—H	$C_9H_7N_3OS_2$ / 273,31	215—6° / Etanol	91,42	45,60 / 46,20	2,97 / 2,75	17,70 / 17,40	27,02 / 26,90
2	$-CH_3$	$C_{10}H_9N_3OS_2$ / 251,93	145° / Etanol	95,54	47,80 / 47,78	3,61 / 4,29	16,72 / 16,40	25,51 / 25,19
3	$-C_2H_5$	$C_{11}H_{11}N_3OS_2$ / 265,36	104—5° / Etanol	91,02	49,78 / 49,30	4,17 / 4,00	15,83 / 15,52	24,16 / 24,40
4	$-n.C_3H_7$	$C_{12}H_{13}N_3OS_2$ / 279,39	101—2° / Etanol	96,81	51,57 / 51,19	4,68 / 4,90	15,04 / 14,70	22,95 / 22,20
5	$-iC_3H_7$	$C_{12}H_{13}N_3OS_2$ / 279,39	123—4° / Etanol	96,81	51,57 / 51,10	4,68 / 4,30	15,04 / 14,90	22,95 / 22,40
6	$-n.C_4H_9$	$C_{13}H_{15}N_3OS_2$ / 293,41	132—3° / Etanol	98,47	53,20 / 52,79	5,15 / 6,07	14,32 / 14,10	21,85 / 21,50
7	$-i.C_4H_9$	$C_{13}H_{15}N_3OS_2$ / 293,41	124—5° / Etanol	84,89	53,20 / 53,05	5,15 / 5,40	14,32 / 14,20	21,85 / 21,45
8	$-terț.C_4H_9$	$C_{13}H_{15}N_3OS_2$ / 293,41	148—50° / Etanol	84,88	53,20 / 53,07	5,15 / 5,32	14,32 / 14,05	21,85 / 21,20
9	$-n.C_5H_{11}$	$C_{14}H_{17}N_3OS_2$ / 307,44	137—8° / Etanol	79,31	54,67 / 55,16	5,57 / 5,17	13,66 / 12,75	20,16 / 20,07
10	$-i.C_5H_{11}$	$C_{14}H_{17}N_3OS_2$ / 307,44	149—50° / Etanol	99,19	54,67 / 55,00	5,57 / 5,25	13,66 / 13,20	20,16 / 20,02
11	$-CH_2-C_6H_5$	$C_{16}H_{13}N_3OS_2$ / 327,43	118—20° / Etanol	98,52	58,70 / 58,30	4,00 / 3,72	12,83 / 12,50	19,58 / 19,25

Noii produși au fost caracterizați prin determinări cantitative ale elementelor, rezultatele încadrîndu-se în limita erorilor admise.

Confirmarea structurii dedusă prin sinteză s-a efectuat prin analiza spectrală în IR, care a pus în evidență prezența diferitelor grupe caracteristice pentru domeniul în infraroșu.

Spectrogramele în IR au fost înregistrate la un spectrofotometru IR 75 (Karl Zeiss, Jena), utilizînd tehnica pastilării în bromură de potasiu. Vom prezenta microfotografiile spectrelor în IR, în domeniul 4 000—400 cm^{-1} pentru stabilirea cu precizie a benzilor de absorbție mai semnificative ale unor compuși sintetizați de noi (fig. 1, 2, 3).

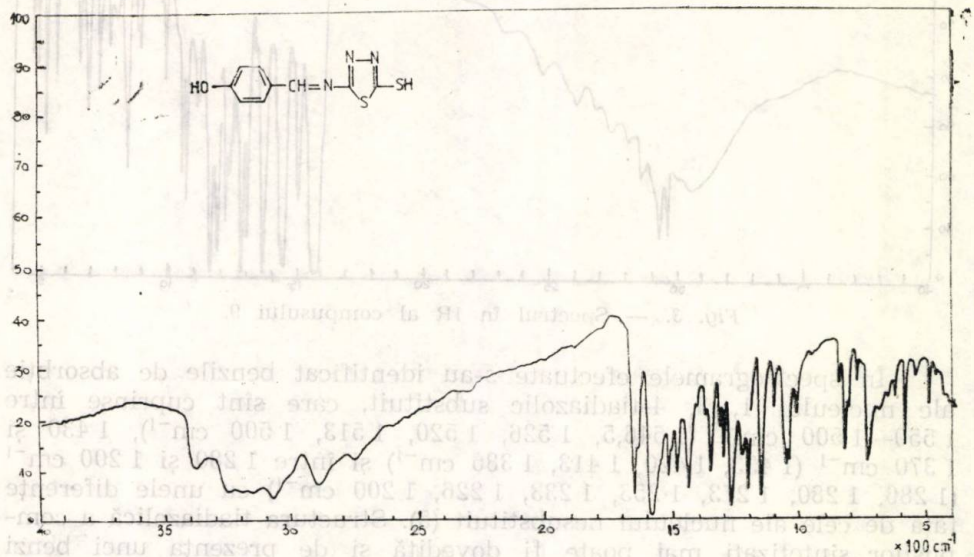


Fig. 1. — Spectrul în IR al compusului 1.

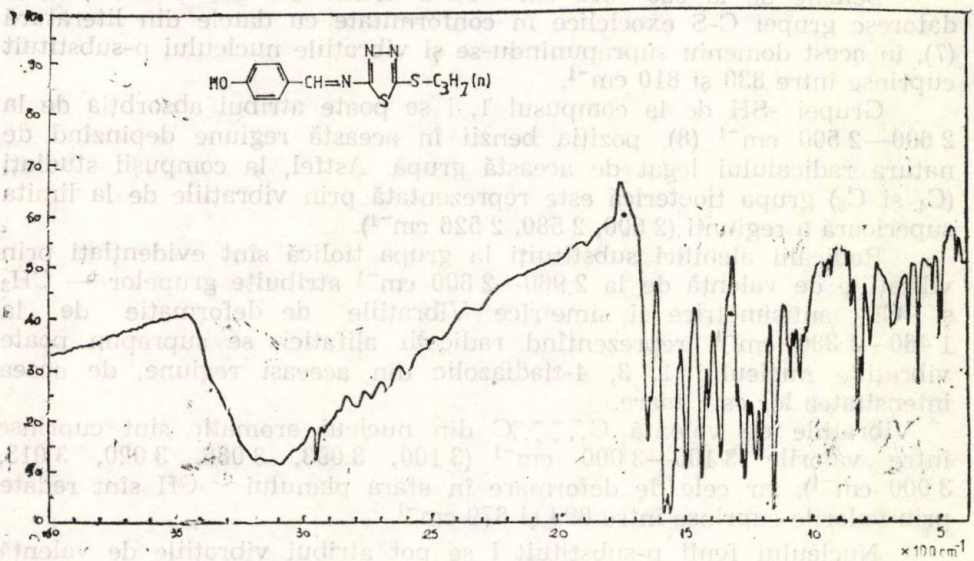


Fig. 2. — Spectrul în IR al compusului 4.

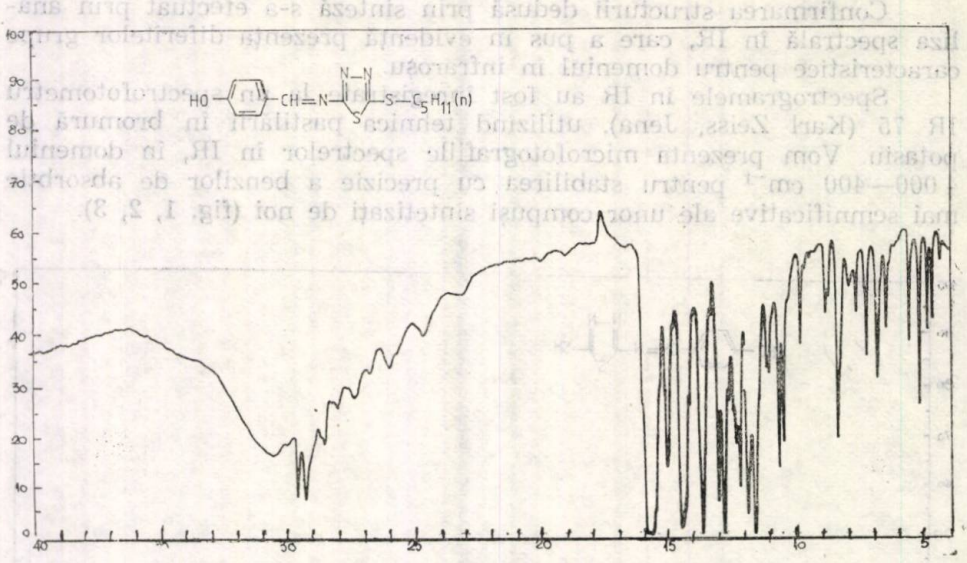


Fig. 3. — Spectrul în IR al compusului 9.

În spectrogramele efectuate s-au identificat benzile de absorbție ale nucleului 1, 3, 4-tiadiazolic substituit, care sînt cuprinse între 1 550—1 500 cm^{-1} (1 546,5, 1 526, 1 520, 1 513, 1 500 cm^{-1}), 1 430 și 1 370 cm^{-1} (1 433, 1 420, 1 413, 1 386 cm^{-1}) și între 1 280 și 1 200 cm^{-1} (1 286, 1 280, 1 273, 1 253, 1 233, 1 226, 1 200 cm^{-1}) cu unele diferențe față de cele ale nucleului nesubstituit (5). Structura tiadiazolică a compușilor sintetizați mai poate fi dovedită și de prezența unei benzi caracteristice vibrației de deformație cuprinsă între 553 și 500 cm^{-1} (553, 540, 520, 506 cm^{-1}) (6).

Benzile de la 825—800 cm^{-1} cu o intensitate mai pronunțată se datoresc grupei C-S exociclice în conformitate cu datele din literatură (7), în acest domeniu suprapunîndu-se și vibrațiile nucleului p-substituit cuprinse între 830 și 810 cm^{-1}.

Grupei -SH de la compusul 1, i se poate atribui absorbția de la 2 600—2 500 cm^{-1} (8), poziția benzii în această regiune depinzînd de natura radicalului legat de această grupă. Astfel, la compușii studiați (C_4 și C_3) grupa tioeterică este reprezentată prin vibrațiile de la limita superioară a regiunii (2 600, 2 580, 2 526 cm^{-1}).

Radicalii alchilici substituiți la grupa tiolică sînt evidențiați prin vibrațiile de valență de la 2 960—2 800 cm^{-1} atribuite grupelor — CH_3 și -CH_2 antisimetrice și simetrice. Vibrațiile de deformație de la 1 460—1 380 cm^{-1}, reprezentînd radicalii alifatici, se suprapun poate vibrațiile nucleului 1, 3, 4-tiadiazolic din aceeași regiune, de aceea intensitatea lor este mare.

Vibrațiile de valență C...C din nucleul aromatic sînt cuprinse între valorile 3 100—3 000 cm^{-1} (3 100, 3 093, 3 086, 3 020, 3 013, 3 000 cm^{-1}), iar cele de deformare în afara planului γ CH sînt redate prin valorile cuprinse între 693 și 679 cm^{-1}.

Nucleului fenil p-substituit i se pot atribui vibrațiile de valență din regiunea 830—810 cm^{-1}, care însă se suprapun peste vibrațiile grupei -C-S exociclice, de aceea intensitatea lor este mai mare.

Gruparea azometinică (—CH=N—) prezintă absorbții în regiunea dublei legături, între 1 690 și 1 630 cm^{-1}, datorită grupei -C=N-. În limitele de mai sus, frecvența ν -C=N- din azometine depinde de natura radicalului. În cazul compușilor sintetizați de noi, ea apare între 1 640 și 1 653 cm^{-1}, întrucît unul din radicali este p-HO-fenil.

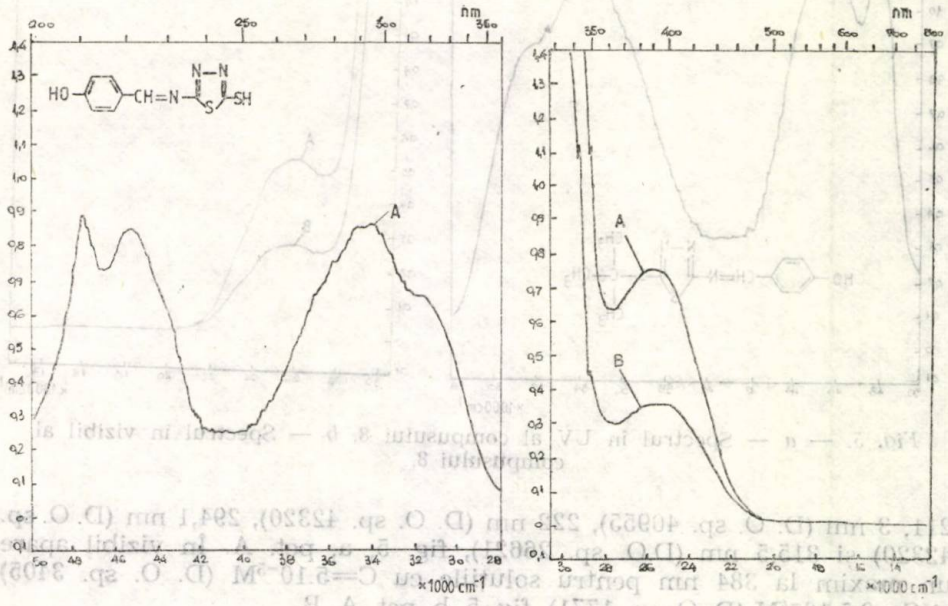


Fig. 4. — *a* — Spectrul în UV al compusului 1.
b — Spectrul în vizibil al compusului 1.

Legătura -C-OH din fenol, cu vibrațiile de valență caracteristice în 1 230 cm^{-1}, o putem atribui valorilor cuprinse între 1 226,6 cm^{-1} și 1 233 cm^{-1}, suprapuse peste vibrațiile nucleului 1, 3, 4-tiadiazolic, de aceea și intensitatea benzilor este mai mare.

Pentru studiul spectrelor electronice în Uv și vizibil s-au preparat soluții cu $C=10^{-3}$ M, prin dizolvare în etanol absolut la balon cotat de 25 ml a substanțelor de cercetat, din care s-au obținut diluțiile necesare studiului spectrofotometric (5.10^{-5}M, 5.10^{-4}M, $2{,}5.10^{-4}$M, $1{,}25.10^{-5}$M, 10^{-4}M).

Spectrogramele au fost înregistrate la un spectrofometru automat Specord UV-Vis în domeniul 54 000—13 000 cm^{-1}, în cuve de 1 cm, folosindu-se etanolul absolut ca martor.

Compusul 1 cu grupa -SH nesubstituită prezintă trei maxime ale densității optice în UV la 211,3 nm (D. O. sp. 73232), 222 nm (D. O. sp. 71186), 294,1 nm (D.C.O. sp. 70338) și un număr la 315,5 nm (D. O. sp. 53870) pentru soluția cu $C=5.10^{-5}$M (fig. 4 a, pct. A). În domeniul vizibil, soluțiile cu $=5.10^{-4}$M și $2{,}5.10^{-4}$M au un singur maxim al densității optice la 384 nm (D. O. sp. 6228 și respectiv 6060) (fig. 4 b, pct. A și B).

La compusul 8, care conține un radical terțbutil, în soluție cu $C=10^{-4}$M se observă aceleași valori ale maximelor de absorbție;

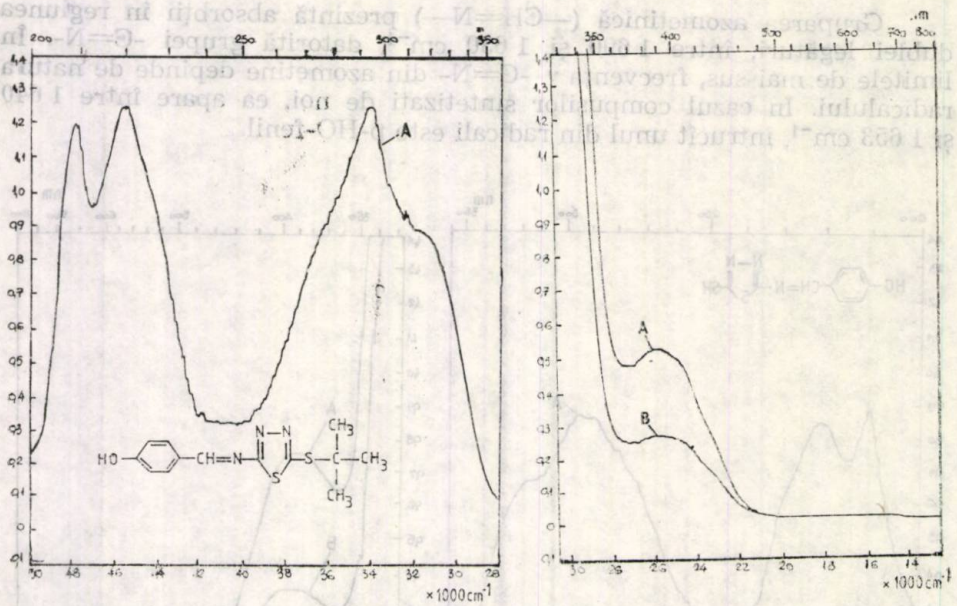


Fig. 5. — *a* — Spectrul în UV al compusului 8. *b* — Spectrul în vizibil al compusului 8.

211, 3 nm (D. O. sp. 40955), 222 nm (D. O. sp. 42320), 294,1 nm (D. O. sp. 42320) și 315,5 nm (D.O. sp. 26621), fig. 5, a, pct. A. În vizibil apare un maxim la 384 nm pentru soluțiile cu C=5.10^{-5}M (D. O. sp. 3405) și C=$2{,}5.10^{-4}$M (D. O. sp. 1771), fig. 5, b, pct. A. B.

La ceilalți compuși, la care atomul de hidrogen din grupa tiolică este substituit cu diferiți radicali apare un maxim la 287 nm (D. O. sp. 57142) (soluția cu C=5.10^{-5}M), cu efect hipsocrom față de caloarea celorlalți compuși. Pentru concentrațiile $1{,}25.10^{-4}$M și 10^{-4}M mai apare un maxim la 229 nm (D. O. sp. 27714 și respectiv 19285) (fig. 6 a pct. A, B, C). Efectul hipsocrom se poate constata și în domeniul vizibil, deoarece lungimea de undă are un maxim al densității optice la 359 nm (D. O. sp. 31428, 30714, 31428) pentru aceleași concentrații (fig. 6 b, pct. A, B, C).

Efectele batocrome înregistrate la compusul cu grupa -SH nesubstituită se datorește existenței tautomeriei tiol-tionice care apare în urma conjugării p — π dintre electronii acestei grupe și electronii sextetului aromatic. De asemenea, radicalul terțbutil are un efect de mărire a densității electronice pe atomul de sulf ceea ce permite apariția unei conjugări p — π.

Prin substituirea hidrogenului cu diferiți radicali, apariția efectului hipsocrom se explică prin dispariția tautomeriei tiol-tionice.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Sinteza 2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazolilor a fost făcută după metodele indicate în lucrările noastre anterioare (9), iar 4-hidroxibenzaldehida folosită corespunde datelor din literatură (p. t. 116°).

para-Hidroxibenziliden-2-imino-5-mercapto-1, 3, 4-tiadiazolul

În 1,35 g (0,01 moli) 2-amino-5-mercapto-1, 3, 4-tiadiazol dizolvat în 20 ml etanol absolut, se adaugă sub agitare la reflux, picătură cu picătură 1,2 g (0,01 moli) p-hidroxibenzaldehidă în 30 ml etanol absolut.

Soluția se încălzește la reflux încă 30 min., în aceleași condiții, după care se lasă în repaus 24 de ore la temperatura de 10—15°.

Precipită un produs galben deschis, care după filtrare și uscare se recristalizează din etanol absolut.

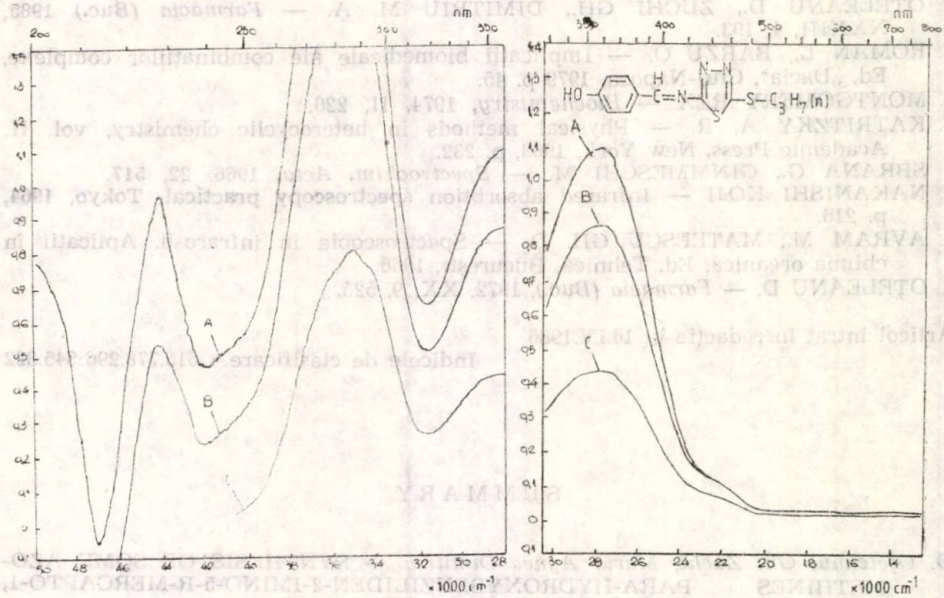


Fig. 6. — *a* — Spectrul în UV al compusului 4.
b. Spectrul în vizibil al compusului 4.

Rezultă 2,20 g (Rdt. 91,42%) pulvere cristalină galbenă, cu p. t. 215—6°, insolubilă în apă, solubilă la rece în acetonă, dioxan, D.M.F., la cald în metanol, etanol, cloroform, toluen.

$C_9H_7N_3OS_2$. Greutatea moleculară = 237,31 C calc. ; 45,60% ; H calc. : 2,97% ; N calc. : 17,70% ; S calc. : 27,02% ; găsit: 46,20% ; găsit : 2,75% ; găsit : 17,40%; găsit : 26,90%.

Ceilalți compuși au fost sintetizați urmînd aceeași metodă, cu schimbarea numai a intermediarului 2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazol cu randamente cuprinse între 79 și 99%. Produșii au fost recristalizați din etanol absolut.

CONCLUZII

Au fost sintetizați 11 compuși necitați în literatura de specialitate, din seria para-hidroxibenziliden-2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazoli, prin reacția de condensare dintre 2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazoli și parahidroxibenzaldehida.

Structura noilor compuși a fost verificată prin analiza cantitativă a elementelor și confirmată de spectrografia în IR și UV, care ne-a

evidențiat prezența vibrațiilor de valență și de deformare ale principalelor grupări existente în moleculă, precum și tautomeria tioltionică a heterociclului 1, 3, 4-tiadiazolic nesubstituit.

BIBLIOGRAFIE

1. OȚELEANU D., ZUCHI GH., DIMITRIU M. A. — *Farmacia (Buc.)*, 1984, XXXII, 3, 137.
2. OȚELEANU D., ZUCHI GH., DIMITRIU M. A. — *Farmacia (Buc.)* 1985, XXXIII, 4, 193.
3. ROMAN L., BÂRZU O. — Implicații biomedicale ale combinațiilor complexe, Ed. „Dacia", Cluj-Napoca, 1979 p. 45.
4. MONTGOMERY REX — *Biochemistry*, 1974, II, 220.
5. KATRITZKY A. R. — Physical methods in heterocyclic chemistry, vol. II, Academic Press, New York, 1963, p. 232.
6. SBRANA G., GINMMESCHI M. — *Spectrochim. Acta*, 1966. 22, 517.
7. NAKANISHI KOJI — Infrared absorbtion spectroscopy practical, Tokyo, 1964, p. 216.
8. AVRAM M., MATEESCU GH. D. — Spectroscopia în infraroșu. Aplicații în chimia organică, Ed. Tehnică, București, 1966.
9. OȚELEANU D. — *Farmacia (Buc.)*, 1972, XX, 9, 525.

Articol intrat în redacție la 16.IV.1986

Indicele de clasificare : 615.778.296:545.822

SUMMARY

D. Oțeleanu, Gh. Zuchi, Maria Agnes Dimitriu — SYNTHESIS OF SOME AZOMETHINES : PARA-HYDROXYBENZILIDEN-2-IMINO-5-R-MERCAPTO-1, 3, 4, -THIADIAZOLES.

By a condensation reaction between 2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-thiadiazoles, and para-hydroxybenzaldehide at a molar ratio of 1/1, eleven compounds were obtained, that have not been mentioned before in the specialized literature, from the series of para-hydroxybenziliden-2-imino-5-2-mercapto-1, 3, 4-thiadiazoles. The structure of these products was checked by quantitative analysis of the elements and was confirmed by IR and UV spectrography.

РЕЗЮМЕ

Д. Оцеляну, Г. Зуки, Мария Агнес Димитриу — СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ АЗОМЕТИНОВ: ПАРА—ГИДРОКСИБЕНЗИЛИДЕН-2-АМИНО-5-Р-МЕРКАПТО-1, 3, 4—ТИАДИАЗОЛОВ

При посредстве реакции конденсации между 2-амино-5-Р-меркапто-1,3,4 тиадиазолами и пара-гидроксибензальдегидом, в молярном соотношении I/I, авторы получили II соединений, еще не упомянутых в фармацевтической литературе, из серии пара-гидроксибензилиден-2-имино-5-2-меркапто-1,3,4-тиадиазолов.

Структура этих производных была проверена при помощи количественного анализа составляющих элементов и подтвердилась спектрографией в инфракрасном и ультрафиолетовом излучении.

Cercetări privind realizarea și controlul unor dermoemulsii tip U/A cu lactobionat de eritromicină, utilizate în tratamentul piodermitelor

Nota I

Iuliana Popovici, Eliza Gafițanu, Florica Dima, V. Dorneanu, Maria Vasilescu, Anișoara Hriscu, Mariana Voitcu, P. Gherasim, Zenaida Petrescu

Facultatea de Farmacie I.M.F. Iași

REZUMAT

Datorită avantajelor emulsiilor tip U/A, ca formă farmaceutică cu aplicare epicutanată, față de forma farmaceutică de unguent s-au realizat o serie de emulsii cu lactobionat de eritromicină (Eritroacnol și Eritroacnol C).

Dermopreparatele reprezintă noi produse medicamentoase, stabile, omogene, cu proprietăți fizico-chimice bine determinate (pH=8—8,5; mărimea particulelor 5—15 um; densitatea=0,8990—1,0230; vîscozitate 217,33 CP) cu spectru larg de activitate antimicrobiană și fără efecte secundare.

Emulsiile tip U/A utilizate în tratamentul piodermitelor, infecțiilor locale stafilococice și streptococice, ca : acnee flegmonoasă, prurigo, impetigo, impetiginizare a altor afecțiuni (scabie), conțin : 1—2% lactobionat de eritromicină, 10% tinctură de Calendula officinalis, *20% parafină lichidă, 4,4% stearină, 1,55—2,66% trietanolamină și soluție conservantă pînă la 100 g.*

Piodermită
Tratament medicamentos
Antibiotice
Emulsii

În terapia topică se folosesc actualmente o serie întreagă de antibiotice, care acționează asupra germenilor piogeni, responsabili de producerea piodermitelor, ca și asupra microbilor care populează pielea acneicilor și ducturile foliculare.

Prescrierea eritromicinei, antibiotic din clasa macrolidelor nepolienice, sub formă de unguent este foarte frecventă în tratamentul dermatologic extern, fiind justificată de rezultatele pozitive obținute cu acest antibiotic, care prezintă o bună stabilitate fizico-chimică și un spectru larg de acțiune antimicrobiană (1—3).

Eficacitatea eritromicinei topice în piodermite a fost raportată de Fulton și Pablo (1974), Milles și colab. (1975), Hellgreen și Vincent (1980), Jones și Crumley (1981) etc. (5—8).

Ca bază pentru unguentul cu eritromicină se indică excipientul hidrofil anionic, cu laurilsulfat de sodiu cu rol emulgator (baza Beller), pentru avantajele pe care le prezintă, intervenind în sistemul Ladme *(liberation, absorbtion, distribution, metabolism, elimination),* sau alte baze de unguent, cu sau fără acest emulgator (9, 10).

Datorită avantajelor emulsiilor de tip U/A, ca formă farmaceutică cu aplicare epicutanată, față de forma de unguent, la cererea clinicii dermatologice s-au realizat o serie de emulsii cu lactobionat de eritromicină.

În scopul valorificării superioare a plantelor medicinale din țara noastră, în unele formule de emulsii s-a introdus tinctura de *Calendula officinalis* (preparată prin macerare repetată cu alcool diluat, după metoda generală indicată de monografia „*Tincturae*" în F. R. IX), care prin conținutul său în calendulină, saponozide triterpenice, ulei volatil și carotinoide are o acțiune complexă — antiacneică, *cicatrizantă* și calmantă în plăgi, arsuri, degerături, impetigo (11—14).

Unele formulări au cuprins lactobionatul de eritromicină dizolvat în faza hidrofilă, reprezentată de soluția conservantă (F. R. IX, 11), asociat prin emulsionare cu emulgatorul stearat de trietanolamină, în faza lipofilă, constituită din parafină lichidă și acid stearic ; altele au folosit tensioactivi neionogeni : span 60 și tween 60 (tabelul I).

Tabe lul

Formule de dermoemulsii tip U/A

Ingrediente (g)	Formula					
	1	2	3	4	5	6
Erythromycini lactobionas	—	2	2	—	—	—
Alcoholum	—	2	2	—	—	—
Tinctura *Calendulae officinalis*	—	—	10	10	—	10
Parafinum liquidum	20	20	20	20	40	40
Acidum stearicum	4,4	4,4	4,4	4,4	—	—
Triaethanolaminum	2,66	2,88	2,66	0,8	—	—
Sorbimacrogoli oleas 300	—	—	—	—	3—6	3—9
Sorbitanimonostearas	—	—	—	—	2—4	2—4
Solutio conservans . . . . . q.s. ad 100						

Emulsiile conțin : 2% lactobionat de eritromicină (formulele 2 și 3), 10% tinctură de *Calendula officinalis* (formulele 3, 4 și 6) 20—40% parafină lichidă (formulele 1—6), 4,4% stearină (formulele 1—4) 0,80—2,66% trietanolamină (formulele 1—4) sau amestec de 2—4% span 60 cu 3—6% tween 60 (formulele 5,6) și soluție conservantă la 100 g. Formulele 1—4 au ca emulgator stearatul de trietanolamină, care se formează în timpul preparării prin reacția de esterificare a acidului stearic cu trietanolamina. Spre deosebire de alte săpunuri alcaline, acest emulgator formează dermopreparate evanescente, filante, emoliente, bine tolerate și care asigură o hidratare normală a straturilor profunde ale pielii. Deși aceste emulsii au pH alcalin slab, ele nu irită derma, ci dimpotrivă au proprietatea de a o înmuia ; după folosirea acestor

dermopreparate, testul acantozic rămîne normal. În schimb, săpunurile de trietanolamină nu au putere bacteriostatică (15).

Formulele 5 și 6 au ca emulgatori amestecul de tween 60 și span 60, agenți tensioactivi neionogeni.

Emulsiile au fost preparate în condiții aseptice, în vederea asigurării stabilității și sterilității dermo-preparatelor.

FORMULA 1

Într-un recipient prevăzut cu sistem de încălzire se introduc 20 g parafină lichidă, 4,4 g stearină, 2,66 g trietanolamină și 60 g soluție conservantă. Amestecul se încălzește la 50—60°C sub agitare mecanică. Se continuă agitarea 15 minute, după care se completează cu soluție conservantă la 100 g, agitînd pentru omogenizare. Emulsia are pH alcalin 8,89 și se utilizează pentru realizarea formulelor 2, 3 și 4.

FORMULA 2

I. Într-un recipient prevăzut cu sistem de încălzire se introduc 20 g parafină lichidă, 4,4, g stearină, 2,66 g trietanolamină și 50 g soluție conservantă. Amestecul se încălzește la 50—60°C, sub agitare mecanică, după care se pornește sistemul de răcire. Se continuă agitarea 15 min.

II. În alt recipient se dizolvă 2 g lactobionat de eritromicină în 2 g alcool și se adaugă 20 g soluție conservantă. În continuare, faza II se introduce în faza I, sub agitare mecanică și se completează cu soluție conservantă la 100 g, agitînd pentru omogenizare. Prepararatul a fost numit Eritroacnol.

FORMULA 3

Emulsia se prepară în același mod ca formula 2, iar în final se adaugă 10 g tinctură de *Calendula officinalis* și se omogenizează completînd cu soluție conservantă la 100 g. Preparatul a fost numit Eritroacnol C. Pentru formulele 2 și 3 s-a obținut brevet de invenție (16). Dermoemulsiile 2 și 3, prin stearatul de trietanolamină format, imprimă un pH cuprins între 8,31 (formula 2) și 9,47 (formula 3), pH optim activității și stabilității eritromicinei (pH=8—8,50). Lactobionatul de eritromicină se adaugă în faza lipofilă, răcită la 30°C, deoarece peste această temperatură are loc inactivarea antibioticului.

FORMULA 4

Emulsia se realizează după tehnica indicată la formula 1, iar în final se adaugă 10 g tinctură de *Calendula officinalis,* se omogenizează și se completează cu soluție conservantă la 100 g. Preparatul are pH±8,15.

Dermoemulsiile 2 și 3 se recomandă pentru tratamentul piodermitelor : acnee, prurigo, impetigo sau impetiginizarea altor afecțiuni (scabie), iar formulele fără antibiotic pot fi folosite ca emulsii demachiante ale tenului normal și gras.

FORMULA 5

Într-un recipient prevăzut cu sistem de încălzire se introduc 40 g parafină lichidă, 3 g tween 60, 2 g span 60 și 40 g soluție conservantă. Amestecul se încălzește la 50—60°, sub agitare mecanică, după care se pornește sistemul de răcire. Se continuă agitarea 15 min., după care se completează cu soluție conservantă la 100 g, agitînd pentru omogenizare. Emulsia se folosește pentru prepararea formulei 6.

FORMULA 6

Emulsia se prepară după tehnica descrisă pentru formula 5, iar în final se adaugă 10 g tinctură de *Calendula officinalis*, se completează cu soluție conservantă la 100 g, agitînd pentru omogenizare.

Dermopreparatele 5 și 6 au pH acid, 4,12 (formula 5) și 4,30 (formula 6); se recomandă ca demachiante pentru tenurile sensibile, normale și uscate. Se indică folosirea lor după tratamentul cu emulsiile care conțin lactobionat de eritromicină.

Dermoemulsiile s-au condiționat în flacoane de sticlă, de culoare brună, la temperatura camerei.

Aprecierea calității dermoemulsiilor s-a efectuat prin determinări fizice (pH, conductibilitate electrică, densitate, distribuția particulelor după mărime, vîscozitate), biologice și microbiologice.

Dermopreparatele realizate sînt emulsii de tip U/A, cu proprietăți fizico-chimice bine determinate, cu spectru larg de acțiune antimicrobiană (formulele 2 și 3), fără a prezenta efecte secundare. Emulsiile sînt omogene, stabile, de culoare alb-lăptoasă sau galben-verzuie (cele cu tinctura de *Calendula officinalis)* cu miros caracteristic, plăcut. Dacă în realizarea formulelor 5 și 6 se utilizează o cantitate mai mare de emulgator — 4% span 60 și 6% tween 60 — se obțin preparate spumoase, cu consistență crescută.

Mărimea particulelor dermoemulsiilor a fost determinată la conimetru, aparat care redă imaginea microscopică a sistemului dispers și apreciază totodată dimensiunile particulelor fazelor. Particulele au mărimea cuprinsă între 5 și 15 μm, asigurînd o stabilitate fizică optimă dermoemulsiilor în timp.

pH-ul dermoemulsiilor care au ca emulgator stearatul de trietanolamină este ușor alcalin, valorile fiind cuprinse, la preparare, între 8,89 și 8,29 (formulele 1—4) și între 4,29 și 4,12 (formulele 5, 6). În timp de 2 ani se constată o ușoară scădere a pH la toate formulele studiate, valorile fiind cuprinse între 8,33 și 7,88 (formulele 1—4) și între 3,81 și 3,58 (formulele 5, 6) (tabelul II)

Tabelul II

Variația pH dermoemulsiilor tip U/A pe o perioadă de 2 ani de la preparare

Formula	pH/perioada determinărilor					
	inițial	1 lună	3 luni	6 luni	1 an	2 ani
1	8,89	8,82	8,82	8,58	8,45	8,33
2	8,55	8,55	8,55	8,47	8,36	8,20
3	8,43	8,42	8,42	8,26	8,14	8,00
4	8,29	8,29	8,29	8,19	8,09	7,88
5	4,12	4,12	4,12	4,08	3,95	3,58
6	4,29	4,29	4,29	4,28	4,05	3,81

După 2 ani de conservare se observă că valorile de pH ale emulsiei 2 (pH=8,20) și emulsiei 3 (pH=8,00) rămîn în limitele de stabilitate indicate pentru lactobionatul de eritromicină (pH=8—8,50).

Conductibilitatea electrică a dermoemulsiilor prezintă valori diferite pentru formulele studiate, în funcție de emulgatorii utilizați cît și de componentele asociate. Valorile cele mai ridicate le înregistrează

formula 3 cu 450 μS și scad în ordinea : formula 4, 2, 1, 6 și 5, emulsiile 5 și 6 avînd ca emulgator substanțe tensioactive neionogene, iar formulele 1—4, stearatul de trietanolamină, derivat anionactiv.

Densitatea dermoemulsiilor este cuprinsă între valorile 0,8990 și 1,0230, iar *vîscozitatea dinamică*, variază de la 217,33 cP la 015,2 cP. Parametrii fizici caracteristici ai dermoemulsiilor de tip U/A realizate sînt prezentați în tabelul III și fig. 1.

Tabelul III

Caracteristicile dermoemulsiilor tip U/A

Formula	Tipul emulsiei	Aspectul emulsiei	Culoarea	pH	Conductibilitatea electrică K (μs)	Densitatea relativă (ρ)	Vîscozitate (CP)
1	U/A	Emulsie omogenă	Alb-lăptoasă	8,58	115	0,9990	217,33
2	U/A	Emulsie omogenă	Alb-lăptoasă	8,47	165	1,0001	217,33
3	U/A	Emulsie omogenă	Galben-verzuie	8,26	450	0,8990	108,66
4	U/A	Emulsie omogenă	Galben-verzuie	8,19	250	1,0220	434,66
5	U/A	Emulsie omogenă	Alb-lăptoasă	4,08	80	1,0050	915,20
6	U/A	Emulsie omogenă	Galben-verzuie	4,28	110	1,0230	217,33

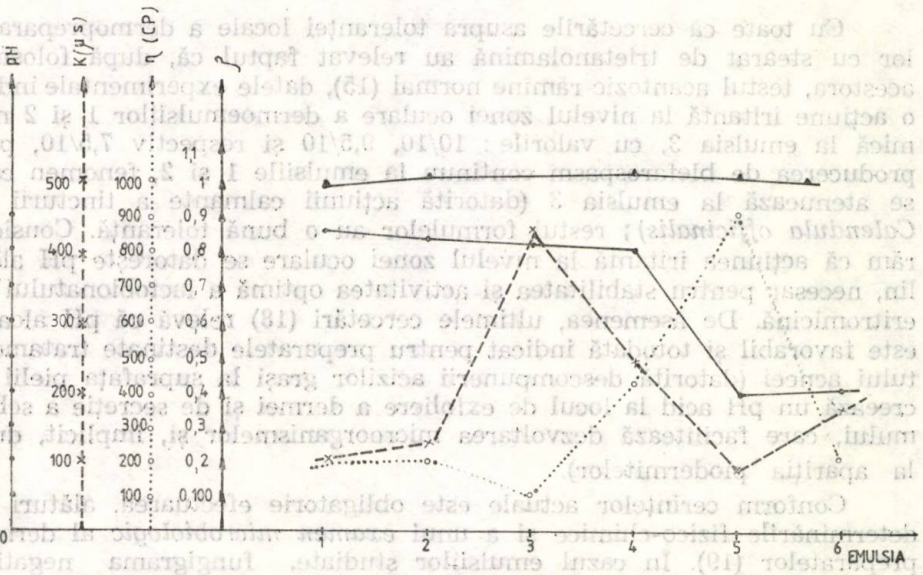


Fig. 1. — Parametrii caracteristici ai dermoemulsiilor tip U/A.

Evaluarea toleranței cutanate a dermoemulsiilor s-a urmărit prin testul de iritație oculară pe conjunctiva de cobai. Această metodă este considerată un test de mare sensibilitate, deoarece conjunctiva este mult

mai sensibilă decît pielea la substanţele iritante, metoda fiind indicată pentru evaluarea inocuităţii dermopreparatelor, întrucît emulsiile sînt indicate în tratamentul piodermitelor feţei mai ales şi deci pot ajunge accidental în ochi.

Testările au fost efectuate după metoda stabilită de Ballantyne şi Swanston (17). Pentru fiecare probă s-au utilizat 10 ochi de cobai, instilîndu-se în sacul conjunctival o cantitate de 0,01 ml emulsie. Fiecare cobai a fost urmărit timp de 30 sec. după aplicare, interval de timp în care s-a evaluat numărul de răspunsuri (clipiri) după scorul stabilit de autorii metodei. Rezultatele determinărilor sînt redate în tabelul IV.

Tabelul IV

Testul de toleranţă a dermoemulsiilor tip U/A, la nivelul zonei oculare, pe conjunctiva de cobai

Formula	pH	Scor * Ballantyne şi Swanston
1	8,89	10/10
2	8,55	9,5/10
3	8,43	7,5/10
4	8,29	0,5/10
5	4,12	0/10
6	4,29	0,5/10

$$* \text{ Scor} = \frac{\text{Număr de răspunsuri pozitive}}{\text{Număr de ochi testaţi}}$$

Cu toate că cercetările asupra toleranţei locale a dermopreparatelor cu stearat de trietanolamină au relevat faptul că, după folosirea acestora, testul acantozic rămîne normal (15), datele experimentale indică o acţiune iritantă la nivelul zonei oculare a dermoemulsiilor 1 şi 2 mai mică la emulsia 3, cu valorile : 10/10, 9,5/10 şi respectiv 7,5/10, prin producerea de blefarospasm continuu la emulsiile 1 şi 2, fenomen care se atenuează la emulsia 3 (datorită acţiunii calmante a tincturii de *Calendula officinalis)*; restul formulelor au o bună toleranţă. Considerăm că acţiunea iritantă la nivelul zonei oculare se datoreşte pH alcalin, necesar pentru stabilitatea şi activitatea optimă a lactobionatului de eritromicină. De asemenea, ultimele cercetări (18) relevă că pH alcalin este favorabil şi totodată indicat pentru preparatele destinate tratamentului acneei (datorită descompunerii acizilor graşi la suprafaţa pielii se creează un pH acid la locul de exfoliere a dermei şi de secreţie a sebumului, care facilitează dezvoltarea microorganismelor şi, implicit, duce la apariţia piodermitelor).

Conform cerinţelor actuale este obligatorie efectuarea, alături de determinările fizico-chimice şi a unui *examen microbiologic* al dermopreparatelor (19). În cazul emulsiilor studiate, fungigrama negativă atestă stabilitatea antimicrobiană a acestora, toate formulele conţin soluţia conservantă ca fază hidrofilă.

Evaluarea disponibilităţii in vitro a lactobionatului de eritromicină din dermoemulsiile 2 şi 3 s-a urmărit prin metoda difuzimetrică clasică (metoda cu cilindri ; 0,1 g probă), utilizînd ca microorganism test

Staphylococcus aureus Oxford. Variația zonei de inhibiție în timp de 2 ani de la prepararea dermoemulsiilor este redată în tabelul V.

Se constată o zonă de inhibiție mare la ambele formule și anume de 45 mm, care se menține în timp de 1 an la valori mari și anume :

Tabelul V

Testarea microbiologică a dermoemulsiilor cu lactobionat de eritromicină 2%, pe o perioadă de 2 ani de la preparare

Formula	Diametrul zonelor de inhibiție (mm)				
	inițial	3 luni	6 luni	1 an	2 ani
2	45	40	37	35	33
3	45	38	32	32	31

35 mm (formula 2) și 32 mm (formula 3), iar după 2 ani de păstrare la temperatura camerei, la 33 mm, respectiv 31 mm, ceea ce denotă o bună stabilitate a lactobionatului de eritromicină din forma farmaceutică reprezentată de emulsia tip U/A.

Testările clinice ale dermoemulsiilor realizate au fost efectuate în cadrul Clinicii dermatologice a Spitalului nr. 1 din Iași. Dermopreparatele 2 și 3 au fost folosite în tratamentul local al unor infecții la pacienți cu prurigo, acnee flegmonoasă, care prezentau numeroase leziuni nodulare și pustuloase ale feței. După cîteva zile de tratament, pustulele s-au uscat, iar nodulii au început să se reducă, ameliorarea simptomatologiei fiind netă după 1—2 săptămîni, de la caz la caz. Aceleași preparate utilizate în cazuri de impetigo sau impetiginizare a altor afecțiuni (scabie) au dat rezultate foarte bune, vindecarea piodermitelor remarcîndu-se în 5—7 zile de tratament. Toleranța pe pielea feței a fost bună, iar penetrabilitatea marcantă.

În concluzie s-au realizat o serie de dermoemulsii de tip U/A cu 2% lactobionat de eritromicină și tinctură de *Calendula officinalis* care prezintă proprietăți fizico-chimice bine determinate, stabile, omogene, bine tolerate pe piele, cu penetrație marcantă și spectru larg de acțiune antimicrobiană, fără efecte secundare. Dermoemulsiile (Eritroacnol și Eritroacnol C) vor lărgi gama produselor dermatologice utilizate în tratamentul piodermitelor, infecțiilor locale stafilococice și streptococice.

BIBLIOGRAFIE

1. CIONGA E., AVRAM L. — Medicamente chimioterapice, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1978.
2. HELWIG B. — Moderne Arzneimittel. Eine Spezialitätenkunde nach Indikationsgebieten für Ärzte und Apotheker. Stuttgart, 1972.
3. NEGWER M. — Organisch Chemische Arzneimittel und Ihre Synonyma, vol. II, Akademie Verlag, Berlin, 1978.
4. DOBRESCU D. — Farmacoterapie, Ed. Medicală București, 1983.
5. FULTON J. H.. PABLO G. — *Arch. Derm.*, 1974, 110, 83—86.
6. MILLES O. H., KLINGMAN A. M., STEWARD R. — *Cutis*, 1975, 15, 93—96.
7. HELLGREEN L., VINCENT J. — *Dermatologia*, 1980, *161*, 11, 409—414.
8. JONES E. L., CRUMLEY A. F. — *Arch. Derm.*, 1981, 117, 551—553.
9. POPOVICI ADRIANA — Unguente farmaceutice, Ed. Medicală, București, 1981.

10. SUCIU GH. — Unguente cu eritromicină. Volumul cu rezumatele la al VII-lea Congres Național de Farmacie București, 1979, p. 209.
11. * * * — Farmacopeea Română, ed. a IX-a, Ed. Medicală, București, 1976.
12. LIST P. H., HÖRHAMMER L. — Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. Band III, Springer Verlag, Berlin, 1976.
13. * * * — Produse farmaceutice folosite în practica medicală, Ed. Medicală, București, 1981.
14. CLARKE E. G. — Isolation and Identification of Drugs. The Pharmaceutical Press, Londra, 1975.
15. TORJESCU S. — *Pract. farm.*, 1973, II, 149—155.
16. GAFIȚANU ELIZA, DIMA FLORICA, POPOVICI IULIANA, VASILESCU MARIA, DORNEANU V., PETRESCU ZENAIDA — Brevet România 88712/nr. *887*. din 24.IX.1985.
17. BALLANTYNE B., SWANSTON D. W. — *Acta pharm. toxicol.*, 1973, 32, 266—267.
18. BARNETT G. — Cosmetic Science and Technology, Ed. Wiley and Sons, New York, 1972.
19. VON WALHÄUBER K. H. — *Pharm. Ind.*, 1983, *45*, 7, 709—714.

Articol intrat în redacție la 24.II.1986
Indicele de clasificare : 615.779.931—014.151—06:616.5—002.3

SUMMARY

Iuliana Popovici, Eliza Gafițanu, Florica Dima, V. Dorneanu, Maria Vasilescu, Anișoara Hrișcu, Mariana Voitcu, P. Gherasim, Zenaida Petrescu — STUDIES ON THE PREPARATION AND CONTROL OF CERTAIN DERMATOLOGIC EMULSIONS OF THE U/A TYPE CONTAINING ERYTHOMYCIN LACTOBIONATE EMPLOYED IN THE TREATMENT OF PYODERMITIS. *Note I*

Due to advantages of U/A type emulsions as a pharmaceutical form for epicutaneous application, as compared with the onguent pharmaceutical forms a series of emulsions have been introduced, containing erythromycin lactobionate (Erythroacnol, and Erythroacnol C). These dermatological preparations represent new medicinal preparations, characterized by stability, and homogeneity, with well-established physico-chemical properties : pH 8—8.5, particle size between 5 and 15 um, density range of 0.8990 and 1.0230, and viscosity of 217.33 cP. They have a wide antimicrobial activity spectrum, and have no side effects. The U/A type emulsions employed in the treatment of pyodermitis, of local staphylococcal infecttons, and of streptococcal infections as well, such as phlegmoneus acneea, prurigo, impetigo, impetiginization of other affections (scabies), and they contain : 1—2% erythromycin lactobionate, 10% tincture of Calendula officinalis, 20% liquid paraffin, 4.4% stearine, 1.55—2.66% triethanolamine and a preservative solution.

РЕЗЮМЕ

Юлияна Попович, Елиза Гафицяну, Флорика Дима, В. Дорняну, Мария Василеску, Аншоара Гришку, Марияна Воитку, П. Герасим, Зенаида Петреску — ИССЛЕДОВАНИЯ В СВЯЗИ С РЕАЛИЗАЦИЕЙ И КОНТРОЛЕМ НЕКОТОРЫХ ДЕРМАТОЭМУЛЬСИЙ ТИПА У/А, СОДЕРЖАЩИХ ЛАКТОБИОНАТ ЭРИТРОМИЦИНА, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПИОДЕРМИТОВ. *Заметка I*

Благодаря преимуществам эмульсий типа *У/А* как фармацевтической формы для надкожного применения, по сравнению с фармацевтической формой мази, авторы приготовили ряд эмульсий, содержащих лактобионат эритромицина (препараты Эритроакнол и Эритроакнол *С*).

Эти дермопрепараты являются новыми медикаментозными средствами, стабильными, гомогенными, обладающими хорошо определенными физико-химическими свойствами (pH 8—8,5; величина частиц 5—15 *um* ; плотность = 0,8990—1,0230; вязкость 217, 33 *cP*), с широким диапазоном антибактериального действия и без побочных реакциу.

Эмульсии типа *И/А*, используемые при лечении пиодермитов, местных стафилококковых и стрептококковых инфекций, как, например: флегмонозная акне, пруриго, импетиго, импетигинизация других заболеваний (чесотка) содержат в себе: 1—2% лактобионата эритромицина, 10% настойки *Calendula officinalis*, 20% жидкого парафина, 4,4% стеарина, 1,55—2,66% триэтаноламина и консервирующего раствора до 100 г.

Contribuţii la determinarea unor halogeni ca agenţi poluanţi

T. Stan, L. Armăşescu, Eufemia Ştefănescu, D. Bălălău, Diana Grigorian

Facultatea de Farmacie, Bucureşti

REZUMAT

S-au instituit patru metode spectrofotometrice : una pentru ionul F^-, care decolorează complexul format de ionul Fe^{3+} cu acidul salicilic şi alte trei metode care se bazează pe reacţiile clorului cu acidul O-aminobenzoic dietil-1-fenilendiamina şi ionul feros.

Metodele elaborate sînt simple, sensibile şi rapide. Curbele de etalonare respectă legea Lambert-Beer. Ele prezintă importanţa practică pentru laboratoarele de specialitate în vederea determinării ionului fluorului şi clorului gazos din aer sau atmosfere industriale.

Halogeni
Spectrofotometrie
Poluarea aerului
Noxe profesionale

Dintre halogeni, fluorul şi clorul figurează mai frecvent ca agenţi poluanţi ai aerului sau atmosferelor industriale. Pentru determinarea acestora se folosesc metode volumetrice, nefelometrice, rapide, colorimetrice sau spectrofotometrice.

Metodele volumetrice şi nefelometrice sînt mai puţin corespunzătoare pentru analizele toxicologice, în cazul cărora se cere determinarea unor cantităţi mici de toxic.

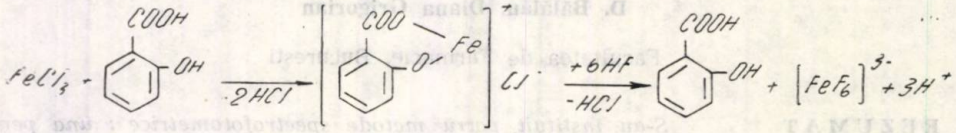
Metodele colorimetrice sau spectrofotometrice citate în literatura de specialitate, cu sensibilitate corespunzătoare care se folosesc pentru analizele toxicologice ale fluorului şi clorului sînt în număr relativ redus. Pentru ionul fluorură, menţionăm metodele care au la bază decolorarea unor complecşi organo-metalici, (zirconiu-alizarin-sulfonat de sodiu, Zirconiu-eriocromcianină, thoriuxilenloranj etc.) ; pentru clor, metoda cu ortotoluidină, deşi cel mai mult folosită, prezintă dezavantajul utilizării unui etalon artificial, preparat din soluţii de dicromat de potasiu şi sulfat de cupru.

În lucrarea prezentă ne-am propus să aducem o îmbunătăţire a metodologiei de analiză toxicologică a noxelor menţionate, prin elaborarea unor metode spectrofotometrice simple, rapide şi de mare sensibilitate şi de importanţă practică pentru necesităţile terenului.

În acest scop, s-au luat în studiu reacțiile ionului fluorură și ale clorului gazos cu diverși reactivi anorganici și organici, iar pe baza acestora s-au elaborat o serie de metode, pe care le prezentăm în continuare.

METODA I

Principiul metodei. Ionul Fe^{3+} formează cu acidul salicilic la pH~1 un complex violet care este decolorat de către ionul fluorură prin formarea anionului $(FeF_6)^{3-}$ și eliberarea acidului salicilic; gradul de decolorare este direct proporțional cu concentrația în ion fluorură (formula 1).



Formula 1

Reactivi necesari :

1. Soluție hidroalcoolică 1:1 de acid salicilic 0,5%;
2. Soluție de clorură ferică 0,05% (proaspăt preparată);
3. Soluție etalon : 0,2211 g fluorură de sodiu se dizolvă la 1 000 ml apă distilată; 1 ml din această soluție corespunde la 0,1 mg F^-.

Recoltarea probelor. Într-un microabsorbitor se aduc : 1 ml soluție clorură ferică 0,05%, 1 ml acid salicilic 0,5% și 8 ml apă distilată. Se aspiră aerul de cercetat, conținînd acid fluorhidric, cu un debit de 1 l/min., timp de 15—20 min. Se notează volumul de aer recoltat, în litri.

Tehnica metodei. Conținutul microabsorbitorului se aduce cantitativ într-o eprubetă gradată și se completează la 15 ml cu apă distilată.

Paralel cu pregătirea probei de analizat se prepară scara etalon, aducîndu-se într-o serie de eprubete gradate cîte 1 ml soluție de clorură ferică 0,05%, 1 ml soluție de acid salicilic 0,5%, iar apoi 0,5—1,0 — 1,5—2,0 și 2,5 ml soluție etalon, completîndu-se în final cu apă distilată la 15 ml.

Pentru una din probele scării etalon se determină curba de absorbție. Datele experimentale ne-au indicat absorbția maximă la 520 nm.

Densitatea optică a scării etalon și a probei de analizat s-a determinat la 520 nm, cuva de 1 cm, față de apă.

Datele experimentale privind extincțiile scării etalon și curba de etalonare sînt redate în tabelul 1 și fig. 1.

Tabelul I

Nr. probei	µg/ml	Extincția
1	3,33	0,29
2	6,66	0,26
3	10,66	0,23
4	13,33	0,20
5	16,66	0,17

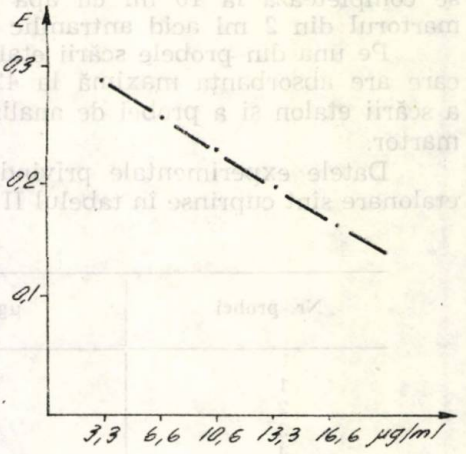
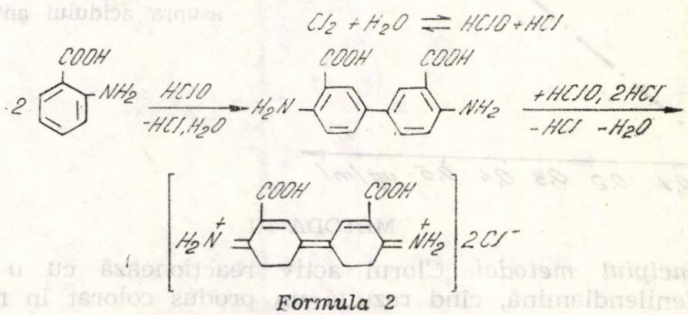


Fig. 1. — Curba de etalonare pentru complexul Fe^{3+} acid salicilic decolorat de ionul F^-.

METODA II

Principiul metodei. Clorul reacționează cu acidul antranilic (acid o-aminobenzoic), cînd rezultă un produs colorat în galben, iar intensitatea colorației se compară cu o scară etalon preparată din cloramină și acid antranilic (formula 2).



Formula 2

Reactivi necesari :

1. Acid antranilic 0,1%;
2. Soluție etalon stoc: 0,3972 g cloramină B p. a. se dizolvă în 100 ml apă distilată; 1 ml din această soluție corespunde la 1 mg clor;
3. Soluție etalon de lucru: 1 ml soluție etalon stoc se diluează la 100 ml cu apă distilată; 1 ml=10 μg clor.

Recoltarea probelor. Într-un microabsorbitor se aduc 2 ml soluție de acid antranilic 0,1% și 3 ml apă distilată. Se aspiră aerul de cercetat, conținînd clor, cu un debit de 1 l/min. Se întrerupe aspirarea cînd soluția se colorează în galben. Se notează volumul de aer recoltat, în litri.

Tehnica metodei. Conținutul microabsorbitorului se aduce cantitativ într-o eprubetă și se completează cu apă distilată în 10 ml.

Paralel cu pregătirea probei de analizat se prepară scara etalon. Într-o serie de 5 eprubete se introduc cîte 2 ml soluție de acid antranilic 0,1%, se adaugă 1—2—3—4 și 5 ml soluție etalon de lucru și apoi

se completează la 10 ml cu apă distilată. Într-o eprubetă se prepară martorul din 2 ml acid antranilic 0,1% și 2 ml apă distilată.

Pe una din probele scării etalon s-a determinat curba de absorbție, care are absorbanța maximă la 420 nm. S-a stabilit densitatea optică a scării etalon și a probei de analizat la 420 nm, cuva de 1 cm, față de martor.

Datele experimentale privind extincțiile scării etalon și curba de etalonare sînt cuprinse în tabelul II și fig. 2.

Tabelul II

Nr. probei	µg/ml	Extincția
1	0,1	0,04
2	0,2	0,08
3	0,3	0,12
4	0,4	0,16
5	0,5	0,20

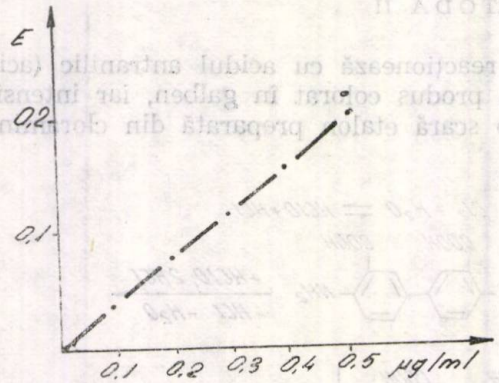


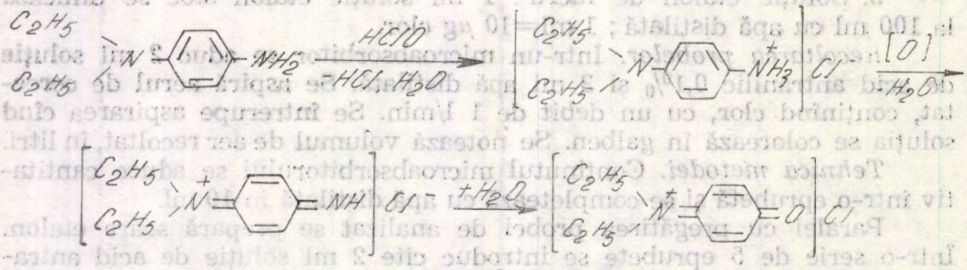
Fig. 2. — Curba de etalonare a compusului rezultat din reacția clorului asupra acidului antranilic.

METODA III

Principiul metodei. Clorul activ reacționează cu o soluție de dietil-p-fenilendiamină, cînd rezultă un produs colorat în roșu-carmin, iar intensitatea colorației se compară cu o scară etalon preparată din cloramină B și soluție de dietil-p-fenilendiamină (formula 3).

Reactivi necesari:

1. Soluție absorbantă de dietil-p-fenilendiamină 0,5% ;
2. Soluție etalon stoc și soluție etalon de lucru se prepară ca în metoda II.



Formula 3

Recoltarea probelor. Într-un microabsorbitor se aduc 4 ml soluție de dietil-p-fenilendiamină 0,5% prin care se aspiră aerul de cercetat (conținînd clor) cu un debit de 1 l/min. Se întrerupe aspirarea cînd soluția se colorează în roșu-carmin. Se notează volumul de aer recoltat, în litri.

Tehnica metodei. Conținutul microabsorbitorului se aduce într-un balon cotat de 25 ml și se completează cu apă distilată la semn.

Concomitent cu pregătirea probei de analizat se prepară scara etalon aducîndu-se în 6 baloane cotate de 25 ml cîte 4 ml soluție de dietil-p-fenilendiamină 0,5%, 0,2—0,4—0,6—0,8—1,0 și 1,2 ml soluție etalon de lucru, completîndu-se la semn cu apă distilată. Se prepară și un martor din 4 ml soluție de dietil-p-fenilendiamină 0,5% și 21 ml apă distilată.

Pe una din probele scării etalon s-a stabilit curba de absorbție. Datele experimentale indică absorbanță maximă la 510 nm.

S-a determinat densitatea scării etalon și a probei de analizat la Spekol, la 510 nm, cuva de 1 cm, față de martor.

Datele experimentale privind extincțiile scării și reprezentarea curbei de etalonare sînt redate în tabelul III și fig. 3.

Tabelul III

Nr. probei	µg/ml	Extincția
1	0,08	0,02
2	0,16	0,04
3	0,24	0,06
4	0,32	0,08
5	0,40	0,10
6	0,48	0,12

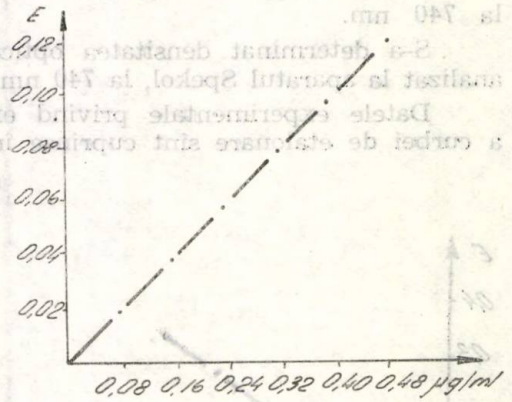


Fig. 3. — Curba de absorbție a compusului clorului cu dietil-p-fenilendiamina.

METODA IV

Principiul metodei. Clorul activ oxidează ionul feros la ion feric, iar acesta din urmă, în mediu acid, formează cu ferocianura de potasiu o coloratie albastră care se determină la 750 nm (formula 4).

$$Cl_2 + H_2O \rightleftharpoons HClO + HCl$$

$$HClO = HCl + 1/2\,O_2$$

$$2Fe^{2+} + Cl_2 \longrightarrow 2Fe^{3+} + Cl^-$$

$$4Fe^{3+} + 3[Fe(CN)_6]^{4-} \longrightarrow Fe_4[Fe(CN)_6]_3$$

Formula 4

Reactivi necesari :

1. Soluție absorbantă de sulfat feros 0,1%;
2. Soluție de ferocianură de potasiu 0,1%;
3. Acid clorhidric 10%;
4. Soluție etalon stoc și soluție etalon de lucru : se prepară ca în metoda II și III.

Recoltarea probelor. Într-un microabsorbitor se aduc 0,5 ml soluție absorbantă de sulfat feros 0,1%, 1 ml acid clorhidric 10% și 3,5 ml apă distilată. Se aspiră aerul de cercetat cu un debit de 1 l/min. Se notează volumul de aer recoltat, în litri.

Tehnica metodei. Conținutul microabsorbitorului se aduce într-un balon cotat de 25 ml, se adaugă 0,5 ml ferocianură de potasiu 0,1% și se completează cu apă distilată la semn.

Concomitent cu pregătirea probei de analizat se prepară scara etalon : în 5 baloane cotate de 25 ml se introduc cîte 0,5 ml soluție sulfat feros 0,1%, 1—2—3—4 — și 5 ml soluție etalon de lucru, cîte 1 ml acid clorhidric 10%, 0,5 ml ferocianură de potasiu 0,1% și se completează cu apă distilată la semn.

Datele experimentale ne-au indicat o absorbanță maximă la 740 nm.

S-a determinat densitatea optică a scării etalon și a probei de analizat la aparatul Spekol, la 740 nm cuva de 1 cm, față de apă.

Datele experimentale privind extincțiile și reprezentarea grafică a curbei de etalonare sînt cuprinse în tabelul IV și fig. 4.

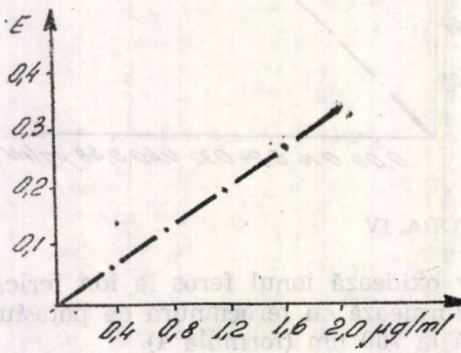


Fig. 4. — Curba de etalonare a complexului triferocianuro-tetraferică.

Tabelul IV

Nr. probei	µg/ml	Extincția
1	0,4	0,08
2	0,8	0,13
3	1,2	0,20
4	1,6	0,27
5	2,0	0,34

CONCLUZII

Metodele elaborate sînt simple, rapide și de mare sensibilitate, prezentînd importanță practică pentru determinarea ionului F^- și a clorului gazos din atmosferele poluate cu aceste noxe.

Datele curbelor de etalonare dovedesc respectarea legii Lambert-Beer.

BIBLIOGRAFIE

1. BRESSOLES F. — *Ann. pharm. franç.*, 1975, *33*, 1, 37—41.
2. BEYS B. — *J. Pharm. Belg.*, 1979, 34, 6, 324—348.
3. COLLAMBEL C. — *Ann. pharm. franç.*, 1971, 29, 541—552.
4. HOLLAND I. R. — *Acta pharm. toxicol.*, 1978, 43, 240—245.
5. SINGER I. și colab. — *Anal. Chem.*, 1977, 49, 38—40.
6. IONESCU FL. — Metode moderne de măsurare a poluanților aerului, Minist. Industr. Chimice București, 1975, p. 68.
7. HAMON M. — *Ann. Pharm. franç.*, 1981, *39*, 5, 411—419.
8. STAN T., POPA I. — Toxicologie generală, Caiet de lucrări practice, I.M.F. București, 1978, p. 51—57.

Articol intrat în redacție la 12.II.1984

Indicele de clasificare : 546.12:545.822:614.718

SUMMARY

T. Stan, L. Armășescu, Eufemia Ștefănescu, D. Bălălău, Diana Grigorian — CONTRIBUTIONS TO THE DETERMINATION OF HALOGENS AS POLLUTING AGENTS

Four spectrophotometric methods have been introduced, as follows: a method for the detection of F^- ions in which discolouring is achieved, of the complex with Fe^{3+} ions, by salycilic acid, and three other methods which are based on the reactions of chlorine with O-aminobenzoic acid, with diethyl-1-phenilendiamine, and ferrous ions. The methods are simple, sensitive and fast. The standardization curves are in accordance with the Lambert-Beer law. These methods have practical importance for specialized laboratories in view of the determination of fluorine ions, and of gaseous chlorine in the air, or in industrial environments.

РЕЗЮМЕ

Т. Стан, А. Армэшеску, Еуфемия Штефэнеску, Д. Бэлэлэу, Диана Григориан — ВКЛАД В ВОПРОС ВЫЯВЛЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ГАЛОГЕНОВ, КАК ЗАГРЯЗНЯЮЩИХ ФАКТОРОВ

Авторы применили четыре спектрофотометрических метода, а именно: один в отношении иона F^-, обесцвечивающий комплекс, составляемый ионом Fe^{3+} с салициловой кислотой, и другие три метода, основанные на реакциях хлора с *О*-аминобензойной кислотой, с диэтил-Р-фенилендиамином и с железистым ионом.

Выработанные авторами методы — несложные, чувствительные и быстрые. Кривые эталонирования соблюдают закон Ламбера-Беера. Эти методы имеют практическую важность для лабораторий по специальности в целях определения фтористого иона и газового хлора в воздухе или в промышленной атмосфере.

Cercetarea cromatografică a pentazocinei în cazul unor intoxicații polimedicamentoase
Nota I

Eufemia Ștefănescu, Vasilica Antonescu, D. Bălălău, Elena Bivol, T. Stan

Facultatea de Farmacie, București

REZUMAT

S-au luat în studiu 14 medicamente care au fost caracterizate prin tehnica cromatografiei în strat subțire, folosind 12 sisteme de migrare și diverși reactivi cromogeni. Pentru unul din aceste medicamente (pentazocina) s-a efectuat izolarea din urina unui bolnav cu o intoxicație polimedicamentoasă și apoi s-a identificat cu ajutorul cromatografiei în strat subțire.

Intoxicație cu medicamente
Pentazocinum
Cromatografie în straturi subțiri

După statisticile Spitalului de Urgență privind intoxicațiile acute, pe primul loc se situează intoxicațiile polimedicamentoase, urmate de cele datorate benzodiazepinelor și fenotiazinelor. Pe de altă parte, după o statistică a O.M.S., rezultă că cel mai des incriminate în reacții adverse sînt asocierile unor deprimante centrale, ca : diazepam, clorpromazină, pentazocină.

Determinarea acestor produși din materiale biologice (în special din urină) prezintă mare importanță practică pentru urgențele medicale în vederea diagnosticării și instituirii unui tratament adecvat. În acest scop ne-am propus elaborarea de metodologii care să contribuie la depistarea cît mai rapidă a unor cazuri de intoxicații polimedicamentoase.

În prezenta notă am luat în studiu 14 medicamente pe care le-am caracterizat prin tehnica cromatografiei în strat subțire, iar pentru unul din acestea (pentazocina) s-a efectuat izolarea din urina recoltată de la un bolnav cu o intoxicație polimedicamentoasă.

I. CARACTERIZARE PRIN CROMATOGRAFIE ÎN STRAT SUBȚIRE

În laboratoarele de toxicologie, cromatografia în strat subțire este metoda cea mai frecvent folosită pentru determinarea toxicilor organici.

Modul de lucru. S-au folosit plăci de sticlă (13, 5/13,5 cm) cu un strat de silicagel G *(nach Stahl)* gros de 0,25 mm, activate la 120°C timp de o oră.

Pentru spotarea plăcilor s-au folosit soluții metanolice 0,1% ale substanțelor respective.

Migrarea s-a efectuat în tancuri de dimensiuni adecvate, conținînd amestecul de solvenți.

S-au folosit următoarele sisteme de migrare :

1. Amoniac-metanol (1,5 : 100) ;
2. Benzen-acetonă-amoniac (100 : 100 : 1) ;
3. Cloroform-metanol (9:1) ;
4. Xilen-acetonă-metanol-amoniac (41,5 : 49,5 : 5 : 4) ;
5. Acetat de etil-metanol-amoniac (17 : 2 : 1) ;
6. Cloroform-acetonă (88 : 12);
7. Hexan-acetat de etil-etanol-amoniac (45 : 50 : 5 : 2);
8. Cloroform-acetonă-diatilamină (5 : 4 : 1);
9. Xilenă-acetonă-amoniac (50 : 50 : 1) ;
10. Benzen-acetonă-amoniac (50 : 10 : 5) ;
11. Etanol-acetonă-acid acetic (85 : 10 : 5);
12. Metanol-cloroform-amoniac (84,5 : 14,8 : 0,7).

Pentru revelarea spoturilor s-au folosit următorii reactivi cromogeni :

1. Reactivul Munier-Macheboef.

Soluția A : 0,85 g bismut subnitric,
40 ml apă distilată,
10 ml acid acetic.

Soluția B : 8 g iodură de potasiu,
20 ml apă distilată.

Soluția stoc : se amestecă soluția A și B.

Soluție de revelare : 10 ml soluție stoc,
20 ml acid acetic,
100 ml apă distilată.

2. Reactiv iodoplatinic (în două variante) :

— 5 ml clorură de platină 5% în HCl N se amestecă cu 45 ml soluție KI 10% și 100 ml apă distilată ;

— 1 ml soluție clorură de platină 10% se amestecă cu 25 ml KI 4% și se completează cu apă distilată la 50 ml.

Datele experimentale privind valoarea Rf-urilor sînt redate în tabelul I.

II. CERCETAREA UNUI CAZ DE INTOXICAȚIE POLIMEDICAMENTOASĂ

După efectuarea studiului cromatografic cu substanțe pure s-a trecut la cercetarea unui caz de intoxicație polimedicamentoasă.

Bolnavul în cauză a fost internat în spital cu diagnosticul de arterită obliterantă, avînd dureri violente care n-au cedat la Algocalmin. În afară de medicamentele curente (Papaverină, Diazepam, Clordelazin, Codenal, Hidrazidă și Lincomicin) și s-a administrat Fortral timp de 1,5 luni, 6—8 tablete/zi, uneori și cîte 2 fiole. Fenomenele de intoxicație s-au manifestat prin semne de atingere bulbară de tip respirator și cardioregulator, însoțite de acidoză. Accentuarea fenomenelor acidotoxice s-a datorat în parte și potențării acțiunii pentazocinei prin asocierea cu Diazepam și Clorpromazină.

Tabelul 1

Valori Rf

Nr. crt.	Denumirea substanței	Sisteme de migrare											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	Fortral (pentazocină)	0,715	0,86	0,39	0,64	0,93	0,143	0,81	0,94	0,62	0,49	0,80	0,73
2	Clorpromazină	0,65	0,86	0,52	0,78	0,95	0,17	0,86	1,00	0,66	0,60	0,28	0,61
3	Levomepromazin	—	0,93	0,55	0,82	0,95	0,26	0,96	1,00	0,73	0,72	0,27	0,68
4	Oxazepam	—	1,00	—	—	0,97	—	1,0	—	—	—	—	0,90
5	Morfină	0,45	0,14	0,16	0,33	0,36	0,05	0,10	0,23	0,11	0,40	0,25	0,46
6	Clordiazepoxid	—	0,65	1,00	0,50	0,80	0,18	0,35	—	0,43	—	0,84	0,82
7	Diazepam	0,88	1,00	1,00	1,00	0,75	0,96	0,82	1,00	0,73	0,01	0,86	0,22
8	Rudotel	0,91	1,00	1,00	1,00	0,81	0,95	0,97	1,00	0,84	0,48	0,72	0,92
9	Nitrazepam	0,90	1,00	1,00	—	—	—	—	—	0,85	—	0,95	0,91
10	Tioridazin	—	—	0,42	0,73	0,96	0,14	0,74	0,95	0,60	0,92	0,34	0,55
11	Stemetil	—	—	0,42	0,62	0,92	0,11	0,48	0,95	0,44	0,73	0,14	0,57
12	Codeină	—	—	0,40	0,41	0,74	0,13	0,25	0,72	0,27	—	0,26	0,50
13	Hidrazidă	—	—	—	0,36	0,55	0,10	0,14	—	0,24	0,12	0,72	0,80
14	Silutin	—	—	0,60	—	—	—	—	—	—	—	0,03	—

La fenomenele de atingere bulbară s-a adăugat o stare de dezorientare cu senzație de vertij, după care a apărut un discret nistagmus, care a cedat o dată cu celelalte manifestări clinice la întreruperea tratamentului cu pentazocină (Fortral).

Izolarea și separarea substanțelor incriminate în această intoxicație polimedicamentoasă s-a făcut din urina bolnavului după următoarea tehnică : 50 ml urină se alcalinizează cu amoniac la pH=8 și apoi se extrage de trei ori cu cîte 25 ml cloroform. Extractele organice se reunesc, se deshidratează pe sulfat de sodiu anhidru, apoi se evaporă la sec pe baia de apă la o temperatură sub 80°C. Reziduul obținut se dizolvă în 5 ml metanol și cu soluția obținută se spotează plăcile cromatografice.

Ca sistem de migrare s-a folosit un amestec de metanol-cloroform-amoniac (84,5 : 14,8 : 0,7) care separă toate substanțele.

Revelarea spoturilor s-a făcut prin pulverizare cu reactiv iodoplatinic.

Rezultatele exprimentale obținute sînt redate în fig. 1.

CONCLUZII

S-au luat în studiu 14 medicamente. Pentru separarea și identificarea acestora, prin tehnicile cromatografiei în strat subțire, s-au utilizat 12 sisteme de migrare și doi reactivi cromogeni, unul din ei în două variante.

Tehnicile elaborate sînt simple, rapide, selective și de mare sensibilitate, ceea ce prezintă importanță practică pentru analizele toxicologice, mai ales pentru cercetarea substanțelor organice, ca și în cazul unor intoxicații polimedicamentoase, cînd se impune

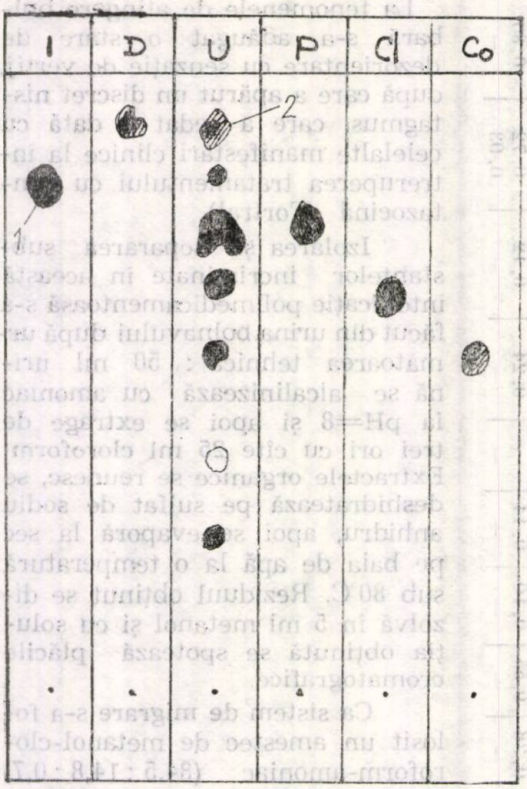


Fig. 1. — Sistem de migrare: metanol-cloroform-amoniac (84,5 : 14,8 : 0,7) ; *I*=izoniazidă ; *D*= Diazepam ; *U*=urină; *P*=pentazocină; *Cl*=Clorpromazin ; Co=Codeină ; pentru revelare s-a folosit reactiv iodoplatinic ;

o diagnosticare de urgență și instituirea unui tratament adecvat.

Articol intrat în redacție la 12.II.1986. Indicele de clasificare : 615.789 Pentazocină — 0.74.584.615—099

SUMMARY

Eufemia Ștefănescu, Vasilica Antonescu, D. Bălălău, Elena Bivol, T. Stan — A CHROMATOGRAPHIC STUDY OF PENTAZOCIN IN THE SETTING OF MULTIPLE-DRUG INTOXICATION. *Note I.*

A total of 14 medicinal drugs were studied, characterized by the thin-layer chromatographic technique with the aid of 12 migration systems, and of various chromogenic reagents. In the case of one of these drugs (pentazocine) isolation was achieved from the urine of a patient with multiple-drug intoxication, and was further identified with the TLC technique.

РЕЗЮМЕ

Еуфемия Штефэнеску, Василика Антонеску, Д. Бэлэлэу, Елена Бивол, Т. Стан — ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕНТАЗОЦИНА ПРИ СЛУЧАЯХ ПОЛИМЕДИКАМЕНТОЗНОГО ОТРАВЛЕНИЯ. *Заметка I*

Авторы исследовали 14 лекарственных препаратов при помощи метода тонкослойной хроматографии и при использовании 12 систем миграции и ряд различных хромогенных реактивов. В отношении одного из этих препаратов (пентазоцин), было предпринято выделение его из мочи больного, страдающего полимедикаментозным отравлением, а затем препарат был идентифицирован при помощи хроматографии на тонком слое.

Contribuții la determinarea spectrofotometrică a pentazocinei (Fortral) Nota II

Eufemia Ștefănescu, Vasilica Antonescu, D. Bălălău, Elena Bivol, T. Stan

Facultatea de Farmacie, București

REZUMAT

S-au elaborat trei metode pentru determinarea spectrofotometrică a pentazocinei. Prima metodă se bazează pe acțiunea reducătoare a pentazocinei asupra acidului fosfomolibdenic ; cea de-a daua pe formarea nitrozo-pentazocinei, iar a treia pe cuplarea pentazocinei cu sarea de diazoniu a acidului mefanilic. Ultimele două metode sînt specifice.

Metodele instituite sînt simple, rapide și de mare sensibilitate. Ele prezintă importanță practică pentru laboratoarele de specialitate, în vederea determinării pentazocinei ca atare sau din material biologic — în cazul unor intoxicații accidentale sau intenționale medicamentoase.

Pentazocinum
Spectrofotometrie

Pentazocina este un produs introdus relativ recent în terapeutică, cu acțiune centrală. Este singurul analgezic morfinomimetic puternic care se eliberează fără rețetă cu timbru sec, ceea ce face să fie din ce în ce mai utilizat. Are o structură asemănătoare cu morfina și codeina. Prin supradozare sau asociere cu alte deprimante centrale (benzodiazepine, fenotiazine) poate duce la intoxicații acute de natură medicamentoasă, cînd se impune cercetarea sa ca atare sau din material biologic.

Datele monografice de specialitate privind analiza pentazocinei find extrem de reduse, în continuarea studiului anterior (din nota I) am elaborat trei metode spectrofotometrice pentru determinarea pentazocinei (Fortral).

METODA I

Principiul metodei. Pentazocina reduce acidul fosfomolibdic în mediu amoniacal, cînd rezultă o colorație albastră spectrofotometrabilă.

Reactivi necesari :

1. Acid fosfomolibdic 1% în etanol.
2. Acid sulfuric 10%.

3. Amoniac conc.

4. Soluție etalon de pentazocină 0,1% (1 m=1 mg).

Modul de lucru. În cinci eprubete gradate se aduc 0,5—1,0—1,5—2,0 și 2,5 ml soluție etalon, se completează cu acid sulfuric 10% la 2,5 ml se adaugă cîte 2 ml acid fosfomolibdic, se agită bine și apoi se adaugă cîte 1 ml amoniac concentrat.

Folosind una din probele scării etalon se determină absorbanța maximă, care este găsită la 570 nm.

Densitatea optică a scării etalon s-a determinat la 570 nm, cuva de 1 cm, față de apă.

Citirile se fac imediat după adăugarea amoniacului.

Datele experimentale privind extincțiile scării etalon și reprezentarea grafică a curbei de etalonare sînt redate în tabelul I și fig. 1.

Tabelul I

Nr. probei	Soluție etalon (ml)	Concentrația (mg/ml)	Extincția
1	0,5	0,09	0,090
2	1,0	0,18	0,165
3	1,5	0,27	0,250
4	2,0	0,36	0,365
5	2,5	0,45	0,420

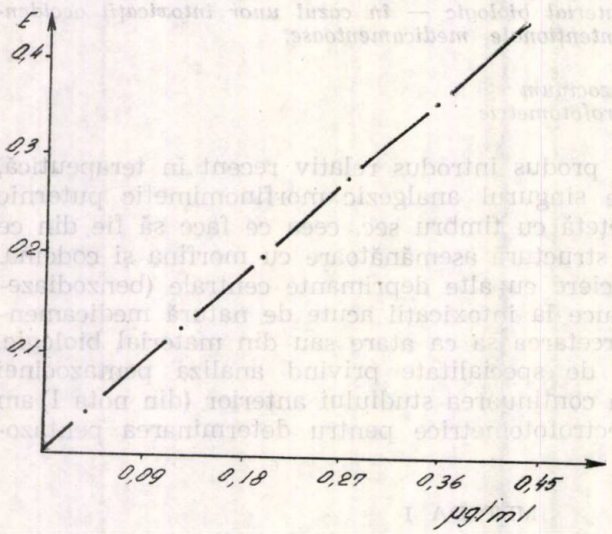
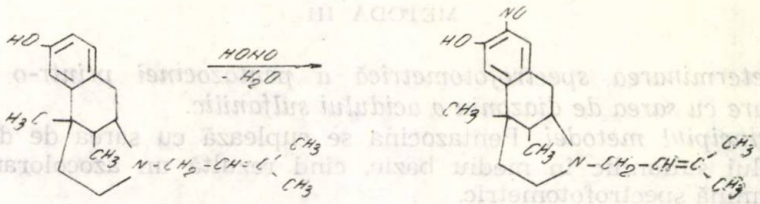


Fig. 1. — Curba de etalonare a acidului fosfomolibdic.

METODA II

Determinarea spectrofotometrică sub formă de nitrozopentazocină

Principiul metodei. Pentazocina reacționează cu nitritul de sodiu în mediu acid, cînd rezultă nitrozopentazocina de culoare galbenă, care la adăugare de amoniac dă o colorație portocalie, colorimetrabilă.



Reactivi necesari

1. Soluție de nitrit de sodiu 10% — proaspăt preparată.
2. Acid sulfuric 10%.
3. Amoniac concentrat.
4. Soluție etalon de pentazocină, din care 1 ml = 1 mg.

Modul de lucru. Într-o serie de cinci eprubete gradate se introduc 0,2—0,4—0,6—0,8 și 1 ml soluție etalon, se completează la 5 ml cu acid sulfuric 10% și se adaugă cîte 0,5 ml nitrit de sodiu 10%. După un repaus de 5 min. se adaugă cîte 2 ml amoniac și apoi imediat se determină absorbanța maximă și densitatea optică a scării etalon la 430 nm, cuva de 1 cm, față de apă.

Datele experimentale privind valoarea extincțiilor scării etalon și reprezentarea curbei etalon sînt redate în tabelul II și fig. 2.

Tabelul II

Nr. probei	Soluție etalon (ml)	Concentrația (μg/ml)	Extincția
1	0,2	26,6	0,045
2	0,4	53,2	0,105
3	0,6	79,8	0,145
4	0,8	106,4	0,195
5	1,0	133,0	0,240

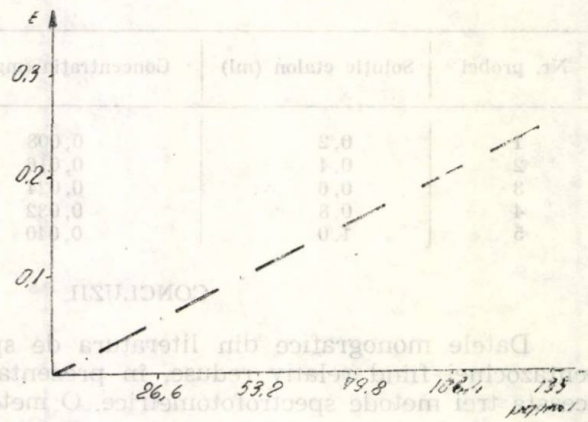
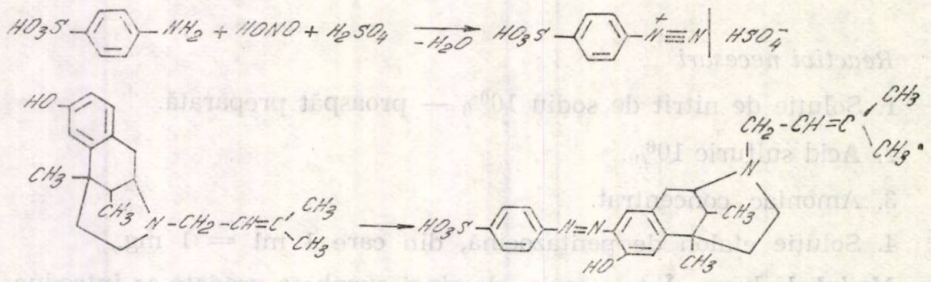


Fig. 2. — Curba de etalonare a nitrozopentazocinei.

METODA III

Determinarea spectrofotometrică a pentazocinei printr-o reacție de cuplare cu sarea de diazoniu a acidului sulfanilic.

Principiul metodei. Pentazocina se cuplează cu sarea de diazoniu a acidului sulfanilic în mediu bazic, cînd rezultă un azocolorant care se determină spectrofotometric.



Reactivi necesari :

1. Soluție de acid sulfanilic : 0,5 g acid sulfanilic se tratează cu 2,5 ml H_2SO_4 conc. și se aduce apoi cu apă distilată la 100 ml.
2. Soluție de azotit de sodiu 10% — proaspăt preparată.
3. Soluție de hidroxid de sodiu 30%.
4. Soluție etalon de pentazocină, din care 1 ml = 1 mg.

Tehnica metodei. În cinci baloane cotate de 25 ml se introduc 0,2—0,4—0,6—0,8 și 1 ml soluție etalon, se completează la 1 ml cu acid sulfuric 10% și se adaugă cîte 3 ml acid sulfanilic 0,5%. După o răcire de 10 minute pe baia de gheață, se adaugă cîte 2 ml azotit de sodiu 10%, se lasă în repaus 10 min. și apoi se adaugă cîte 3 ml hidroxid de sodiu 30%, completîndu-se cu apă distilată la semn.

După 20 min., folosind una din probele scării etalon s-a stabilit curba de absorbție, care indică absorbanța maximă la 490 nm.

Densitatea optică a scării etalon s-a determinat la 490 nm, cuva de 1 cm, față de apă.

Datele experimentale privind valoarea extincțiilor și reprezentarea curbei de etalonare sînt cuprinse în tabelul III și fig. 3.

Tabelul III

Nr. probei	Soluție etalon (ml)	Concentrația (mg/ml)	Extincția
1	0,2	0,008	0,075
2	0,4	0,016	0,165
3	0,6	0,024	0,250
4	0,8	0,032	0,330
5	1,0	0,040	0,425

CONCLUZII

Datele monografice din literatura de specialitate privind dozarea pentazocinei fiind relativ reduse, în prezenta notă am elaborat pentru aceasta trei metode spectrofotometrice. O metodă se bazează pe acțiunea

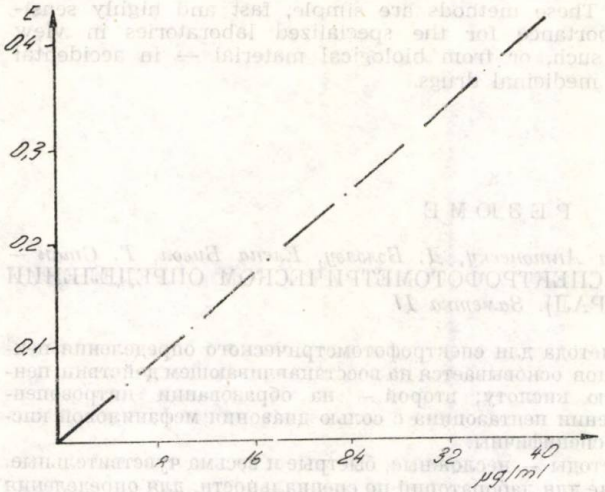


Fig. 3. — Curba de etalonare a azocolorantului.

reducătoare a pentazocinei asupra acidului fosfomolibdenic, a doua pe formarea nitrozopentazocinei și ultima pe cuplarea pentazocinei cu sarea de diazoniu a acidului sulfanilic.

Metodele elaborate sînt simple, rapide, sensibile și prezintă importanță practică pentru laboratoarele clinice și de toxicologie în vederea determinăriii spectrofotometrice a pentazocinei ca atare și din material biologic.

BIBLIOGRAFIE

1. BEN KO ANDRAS — *Acta pharm. hung.*, 1978, *48*, 6, 241.
2. BAUNLEC J., RIPPSTEIN S. — *Pharm. Acta Helv.*, 1961, 36, 380.
3. DUBOST P., PASCAL S. — *Ann. pharm. franc.*, 1953, 11, 615.
4. HORVATH G., MAKLEIT S. — *Acta chim.*, 1981, 106, 37—42.
5. KIGER J. L., KIGER J. G. — *Ann pharm. franc.*, 1967, 7, 8, 489—500.
6. LAPARQUE P., PONT P., MENUNIER J. — *Ann. pharm. franc.*, 1970, *28*, 5, 343—354.
7. POPA I. — *Farmacia (Buc.)*, 1965, 10, 577—584.
8. REID R. W., GERBECK C. M. — *Clin. chem.* 1981, 27, 10—13.
9. TYHAK FERNO — A reteg cromatografie zsebkönyve Miozaki Komyvkiado, Budapest, 1979.
10. TARASTEWICZ H. — *Acta Pharm. Polon.*, 1970, 27, 3, 263—266.

Articol intrat în redacție la 12.II.1986

Indicele de clasificare : 615.739 Pentazocină — 074.582

SUMMARY

Eufemia Ștefănescu, Vasilica Antonescu, D. Bălălău, Elena Bivol, T. Stan — CONTRIBUTIONS TO THE SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF PENTAZOCINE (FORTRAL). *Note II.*

Three methods are presented, that have been proposed for the spectrophotometric determination of pentazocine. The first method is based on the reducing capacity of pentazocine on the phosphomolybdenic acid ; the second one is based on the formation of nitroso-pentazocine and another method is based

on the coupling of pentazocine with the diazonium salt of mephanillic acid. The last two methods are specific. These methods are simple, fast and highly sensitive. They have practical importance for the specialized laboratories in view of determining pentazocine as such, or from biological material — in accidental or voluntary intoxications with medicinal drugs.

РЕЗЮМЕ

Еуфемия Штефэнеску, Василика Антонеску, Д. Бэлэлэу, Елена Бивол, Т. Стан — ВКЛАД В ВОПРОС О СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОМ ОПРЕДЕЛЕНИИ ПЕНТАЗОЦИНА (ФОРТРАЛ). *Заметка II*

Авторы выработали три метода для спектрофотометрического определения пентазоцина. Первый из этих методов основывается на восстанавливающем действии пентазоцина на фосфомолибденовую кислоту; второй — на образовании нитрозопентазоцина, а третий — на соединении пентазоцина с солью диазония мефаниловой кислоты. Последние два метода — специфичны.

Примененные авторами методы — несложные, быстрые и весьма чувствительные. Они имеют практическое значение для лабораторий по специальности, для определения пентазоцина как такового, или находящегося в биологическом материале при случаях ненамеренного или намеренного лекарственного отравления.

Determinarea cloramfenicolului din sînge prin cromatografie în fază lichidă de înaltă presiune

M. I. Popa *, Cr. Simionescu *, S. Dumitriu *, A. Crîngu **, A. Stratone **, V. Roşca**

REZUMAT

Se prezintă o metodă de analiză a cloramfenicolului din sînge prin cromatografie în faza lichidă de înaltă presiune. Probele de sînge au fost deproteinizate cu volume egale de metanol şi lichidul supernatant a fost cromatografiat, folosind ca fază mobilă metanol/apă (la pH 2,5 cu acid percloric) şi detecţia de UV. Sensibilitatea metodei pentru determinări cantitative este de 1,0 µg/ml.

Antibiotice
Ser
Cromatografie

Spectrul de acţiune al cloramfenicolului este larg, cuprinzînd coci şi bacili grampozitivi, gramnegativi aerobi şi anaerobi, şi rickettsii *(1)*. În schimb, acest antibiotic ridică probleme de toxicitate. Cel mai important efect toxic al cloramfenicolului este atacul medular, sub două forme : — prima, reversibilă şi dependentă de doză, cînd concentraţia cloramfenicolului din plasmă creşte peste 25—35 µg/ml şi se caracterizează prin schimbări morfologice ale măduvei; — a doua, anemia aplastică (formă toxică severă), ireversibilă, este fatală şi se manifestă mai rar (1 din 20 000 de pacienţi), cînd dozele depăşesc cu mult concentraţia de 35 µg/ml cloramfenicol în sînge *(2)*.

O concentraţie în sînge de 5—10 µg/ml a fost raportată la folosirea antibioticului pe cîini *(3)*.

Pentru om, 25—30 mg/kg/zi se consideră că sînt suficiente în aplicaţii terapeutice, iar doze de 50 mg/kg/zi duc la apariţia fenomenelor secundare *(4)*. La adulţi, concentraţia în sînge de 20—40 µg/ml a fost atinsă după 2 ore de administrare orală a unei doze de 2 g, iar timpul de înjumătăţire obţinut a fost de 1,5—3,5 ore (1).

Determinarea timpului de înjumătăţire şi a concentraţiei la anumite intervale permite o dozare adecvată a medicamentului, prevenind efectele toxice. Disponibilitatea variabilă a diferitelor preparate cu cloram-

* Institutul Politehnic Iaşi
** Institutul de Medicină şi Farmacie Iaşi

fenicol *(5)* complică şi mai mult regimul de dozaj cerut pentru o chimioterapie optimă.

Printre metodele de analiză se numără cele biologice şi gaz-lichid cromatografice (GLC) (6, 7), ultima fiind superioară din punct de vedere al specificităţii şi sensibilităţii. Totuşi, GLC, folosind ca metodă detecţia captură de electroni *(6)*, dă o neliniaritate a răspunsului între concentraţia derivaţilor de metilsilan şi niveluri de cloramfenicol întîlnite clinic. Metoda GLC folosind detecţia în flacără ionizată *(7)* necesită extracţii şi evaporări succesive cu solvenţi pentru separarea cloramfenicolului de substanţe biologice, în final necesitînd sililarea compuşilor urmată de cromatografiere. Se foloseşte 0,5 ml de sînge sau ser şi pentru o singură determinare este necesar un timp de minim o oră.

Aceste inconveniente sînt înlăturate de cromatografia în fază lichidă de înaltă presiune (HPLC). Prezentăm în continuare o metodă de dozare şi separare directă a cloramfenicolului din sînge.

MATERIAL ŞI METODE

Aparatura. A fost folosit un cromatograf lichid Varian Model 5 000, echipat cu coloană de separare de tip Micro Pak CN-10, cu dimensiunea 250×4,6 mm şi detector în UV.

Prepararea probei. 0,2 ml de sînge recoltat după administrarea unei doze orale de 50 mg/kg cloramfenicol au fost amestecaţi cu 0,2 ml metanol pentru deproteinizare. Amestecul astfel obţinut se centrifughează la 3 500 rot/min., timp de 3 min. 10 µl din lichidul supernatant au fost injectaţi pentru analiză.

Condiţii cromatografice. Faza mobilă constă din metanol/apă (adusă la pH 2,5 cu acid percloric) 50/50 V/V, la un debit de 0,6 ml/min. Detecţia s-a făcut în UV la 280 nm, sensibilitatea detectorului 0,005 AUS, viteza hîrtiei de înregistrare 0,25 cm/min. Pentru toate determinările, temperatura coloanei a fost menţinută la 20°C.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

În fig. 1 se prezintă cromatogramele obţinute din analiza sîngelui. Se observă că toate aceste cromatograme sînt similare în ceea ce priveşte distribuţia componenţilor, cloramfenicolului. Nu apar produşi de metabolizare. Majoritatea metaboliţilor, forma diacetilată şi 3-glucuronică a cloramfenicolului *(1)*, sînt mai polari decît medicamentul ca atare. În condiţii de separare în fază inversă, ei probabil sînt eluaţi mai repede din coloană şi nu interferă cu proba.

Factorii de răspuns (înălţimea picului/concentraţie) dau o dependenţă liniară şi sînt constanţi pentru aceeaşi concentraţie cînd aceasta a fost repetată de mai multe ori (fig. 2).

Cloramfenicolul poate fi dozat pînă la o concentraţie de 1,0 µg/ml dacă se schimbă sensibilitatea detectorului la 0,001 AUS. Extracţia cloramfenicolului din probe de solvenţi organici, urmată de evaporare şi dizolvare, poate mări şi mai mult sensibilitatea metodei.

În *concluzie*, prin cromatografie în fază lichidă de înaltă presiune, în condiţiile descrise, este posibilă dozarea directă a cloramfenicolului din sînge în aproximativ 10 min. pînă la un nivel de 1 µg/ml.

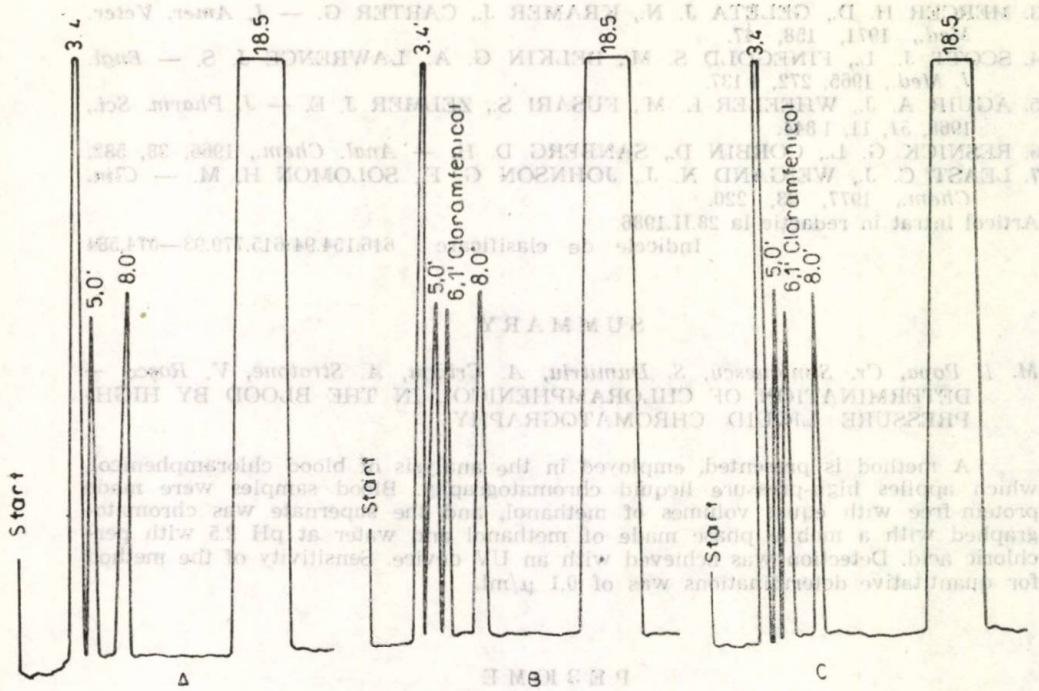


Fig. 1. — Cromatograma sîngelui. *A* — înainte de administrare ; *B*, *C* — după administrarea a 50 mg/kg cloramfenicol la interval de 2 și respectiv 3 ore.

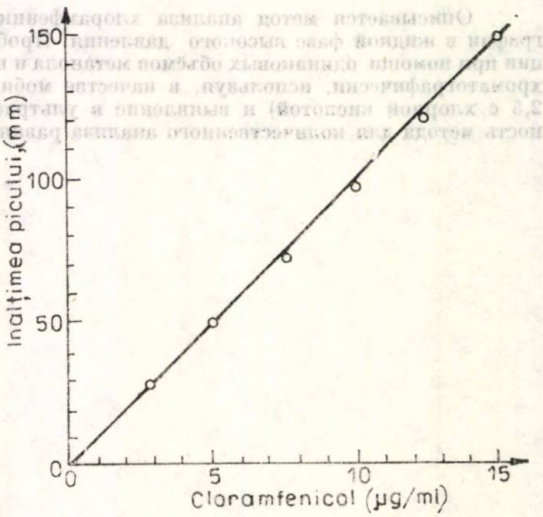


Fig. 2. — Dependența înălțimii picului de concentrația cloramfenicolului.

BIBLIOGRAFIE

1. * * * — The Pharmacological Basic of Therapeutics (sub red. L. S. Goodman, A. Gilman), Macmillan Company, New York, 1975, p. 1 183.
2. JUNIS A. A., BLOOMBERG G. R. — In: „Progress in Hematology", Ed. Grune & Stratton, New York, 1964, p. 138.

3. MERCER H. D., GELETA J. N., KRAMER J., CARTER G. — *J. Amer. Veter. Med.*, 1971, 158, 47.
4. SCOTT J.. L., FINEGOLD S. M., BELKIN G. A., LAWRENCE J. S. — *Engl. J. Med.*, 1965, 272, 1 137.
5. AGUIR A. J., WHEELER L. M., FUSARI S., ZELMER J. E. — *J. Pharm. Sci.*, 1968, *51*, 11, 1 844.
6. RESNICK G. L., CORBIN D., SANBERG D. H. — *Anal. Chem.*, 1966, 38, 582.
7. LEAST C. J., WEIGAND N. J., JOHNSON G. F., SOLOMON H. M. — *Clin. Chem.*, 1977, 23, 220.
Articol intrat în redacție la 28.II.1986.
Indicele de clasificare : 616.154.94:615.779.93—074.584

SUMMARY

M. I. Popa, Cr. Simionescu, S. Dumitriu, A. Crîngu, A. Stratone, V. Roşca — DETERMINATION OF CHLORAMPHENICOL IN THE BLOOD BY HIGH-PRESSURE LIQUID CHROMATOGRAPHY

A method is presented, employed in the analysis of blood chloramphenicol, which applies high-pressure licquid chromatography. Blood samples were made protein-free with equal volumes of methanol, and the supernate was chromatographed with a mobile phase made of methanol and water at pH 2.5 with perchloric acid. Detection was achieved with an UV device. Sensitivity of the method for quantitative determinations was of 0,1 μ/ml.

РЕЗЮМЕ

М. И. Попа, Кр. Симионеску, С. Думитриу, А. Крынгу, А. Стратоне, В. Рошка — ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХЛОРАМФЕНИКОЛА В КРОВИ ПРИ ПОМОЩИ ХРОМАТОГРАФИИ В ЖИДКОЙ ФАЗЕ ВЫСОКОГО ДАВЛЕНИЯ

Описывается метод анализа хлорамфеникола в крови при помощи хроматографии в жидкой фазе высокого давления. Пробы крови подвергались депротеинизации при помощи одинаковых объёмов метанола и надосадочная жидкость исследовалась хроматографически, используя, в качестве мобильной фазы, метанол (воду) при *pH* 2,5 с хлорной кислотой) и выявление в ультрафиолетовом излучении. Чувствительность метода для количественного анализа равняется 1,0 μг/мл.

Un promițător remediu antilitiazic — semințele speciei *Citrullus vulgaris Schard*

Viorica Istudor, Ioana Șaramet, Gherghina Bucur-Cotîrlan, Veronica Dumitrescu

Laboratorul de farmacognozie, Facultatea de Farmacie, București

REZUMAT *Autorii urmăresc să valorifice informațiile medicinii populare privind folosirea semințelor special* Citrullus vulgaris *Schard (pepene verde) ca remediu antilitiazic și să justifice acțiunea prin compoziția chimică.*

Pe calculi renali de diferite origini chimice s-a verificat dezagregarea in vitro *a mai multor soluții extractive sau a unor principii active pure (ulei volatil urează); de asemenea s-au identificat constituenții din soluțiile experimentale și doi derivați triterpenici (pinenul și cineolul) din uleiul volatil. Găsesc un conținut de 0,10—0,20 a flavone exprimate în rutozidă, 0,03—0,04 g ODP exprimate în acid cafeic și 6—8 mg cumarine exprimate în cumarină, precum și 0,05—0,10 ml ulei volatil la 100 g semințe uscate. Izolează preparativ trei derivați cumarinici (fraxidina, izofraxidina și dafnetina) a căror identitate o verifică spectral în IR.*

Medicină populară
Litiază renală

Incidența relativ crescută a litiazei renale în rîndurile oamenilor de toate vîrstele, desele recidive după intervențiile chirurgicale de extirpare a calculilor renali și sortimentul restrîns de medicamente antilitiazice (9) ne-au determinat să abordăm studiul semințelor speciei *Citrullus vulgaris Schard,* un deșeu alimentar utilizat în medicina populară ca remediu antilitiazic. Aceste cercetări reprezintă continuarea altora mai vechi (1), care au evidențiat *in vitro* acțiunea de solvare a unor calculi renali de către semințele acestei specii.

Deoarece constituenții menționați în literatura de specialitate consultată de noi nu justifică această acțiune, în studiile noastre am urmărit prezența acelora pe care i-am considerat implicați în mecanismul de solvare a calculilor renali.

Literatura de specialitate menționează : uleiul gras (11), citrulonol — triterpenă pentaciclică — (20), cucurbitol — un fitosterol (5), acidul lupinic și licoricidinolul — alcaloizi (17—18), precum și enzime dintre care atenția ne-a fost reținută de urează (19), substanță pe care am izolat-o într-o lucrare anterioară și am determinat activitatea enzimatică (1).

MATERIAL ȘI METODĂ

Ca material de studiu am folosit semințele speciei *Citrullus vulgaris Schard* (pepene verde) din familia *Cucurbitaceae* (13), pe care le-am recoltat la deplina maturitate a fructelor din comuna Grădiștea (jud. Călărași) și le-am uscat în aer liber la temperatura camerei. Asupra lor am efectuat mai întîi un examen microscopic pe secțiuni și pulberi, în scopul stabilirii caracterelor, apoi am verificat acțiunea lor de solvare a calculilor renali de diferite origini chimice. Aceștia au fost recoltați de la bolnavii operați de litiază renală în Spitalul de Urologie Panduri și analizați în Laboratorul de Biochimie al spitalului. Calculii supuși solvării au fost cîntăriți și fotografiați înainte și după tratare.

Am experimentat maceratul 5% (bogat în enzime), decoctul 5% (cu un conținut apreciabil în flavonozide și heterozide steroidice și triterpenice), fracțiunea lipofilă 1% emulsionată în urină (în care predomină uleiul gras, agliconii sterolici, terterpenici și flavonici), soluția preparată cu extract de tip „Instant" în concentrație de 0,15% (echivalentă cu decoctul 5%) și ureaza izolată din produsul studiat, sub formă de soluție 1%.

Probele de cercetat le-am urmărit în paralel cu martorii pe care i-am menținut în aceleași condiții, înlocuind soluția de analizat cu lichid biologic (urină umană). Rezultatele obținute au fost și de această dată încurajatoare. De aceea ne-am propus ca printr-o analiză chimică să decelăm constituenții chimici aflați în soluțiile testate *in vitro*.

Pornind de la ideea că unele terpene din uleiurile volatile au proprietatea de a dezagrega anumiți calculi renali, fărîmițîndu-i în fragmente mai mici, sau manifestă proprietăți antispastice și antimicrobiene, exercitînd astfel un efect favorabil asupra eliminării nisipului rezultat din dezagregarea calculilor, atenția noastră s-a îndreptat în primul rînd asupra uleiului volatil.

Dintre metodele folosite pentru izolarea acestuia am ales distilarea cu vapori de apă în circuit închis la aparat Neo-Clewenger (22).

Uleiul obținut l-am separat și măsurat, apoi l-am supus studiului cromatografic (8, 14).

Am utilizat ca developant amestecurile : toluen-acetat de etil : 90:10, v/v (solvent 1), benzen-cloroform, 25:75, v/v (solvent 2), iar ca revelator aldehida anisică 0,5% în acid sulfuric concentrat și acidul fosfomolibdenic (14). Soluțiile analizate au fost : maceratul 5%, decoctul 5% (pentru că ele au produs o scădere apreciabilă a greutății unor calculi), fracțiunea lipofilă și uleiul volatil izolat. Ca etaloane am utilizat pinenul și eucaliptolul.

Cunoscînd rolul altor compuși chimici (saponine triterpenice, flavone, cumarine, alantoină) în imprimarea efectului diuretic produselor vegetale (2) ne-am propus să abordăm și studiul saponozidelor și cumarinelor. După ce am identificat saponozidele cu ajutorul reacției Liebermann-Burchard (1) și a probei de spumefiere, am determinat indicele hemolitic conform indicațiilor farmacopeei în vigoare (21), însă pe sînge defibrinat de iepure.

Am decelat apoi flavonele, ODP și cumarinele (16), pe care le-am dozat cu ajutorul metodelor descrise în literatura de specialitate (3—4, 15).

Am izolat preparativ prin cromatografia în strat subțire 3 substanțe din grupa cumarinelor (16), a căror identitate am stabilit-o cu ajutorul examenului microscopic, al punctelor de topire (7) și analizei spectrale în infraroșu, prin metoda eluției cu solvenți organici apolari (sulfură de carbon), în cuve de clorură de sodiu, la Specord IR 71 (Carl Zeiss, Jena) (12). Substanțele izolate au fost agliconi extrași din soluția apoasă hidrolizată.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Examenul microscopic ne-a permis să afirmăm că tegumentul seminal, dur, este alcătuit din celule epidermice înguste dar înalte, care conțin poliuronide, din celule pietroase și fibre sclerificate, ca elemente caracteristice, iar endospermul și cotiledoanele au mult ulei gras și aleuronă (fig. 1).

Experimentarea acțiunii antilitiazice a preparatelor obținute din semințele speciei *Citrullus vulgaris Schard* a făcut posibilă observarea și de această dată a modificării aspectului calculilor și scăderea greutății unora dintre ei (tabelul I).

Constatăm în general că decoctul 5% are o activitate mai slabă decît maceratul asupra calculilor alcătuiți din acid uric (produce o scădere a greutății cu 6,59%) sau din fosfați și carbonați (7,64%), dar mai bună în cazul calculilor constituiți din fosfați-oxalați (18,49%).

Maceratul 5% s-a dovedit a avea o acțiune mai bună asupra calculilor alcătuiți din fosfați (scad greutatea cu 12,5%) și foarte bună în cazul calculilor de natură oxalofosforică (scăderea = 74,04%). Prin desenzimare activitatea de dezagregare scade (12,31%).

Ureaza izolată din semințe dezagregă mai bine calculii oxalici (18,49%) și mai puțin pe cei oxalofosforici (7,46%).

Martorii pe care i-am menținut în aceleași condiții, înlocuind soluția de analizat cu lichidul biologic, n-au prezentat modificări în greutate.

Urmărirea pH soluțiilor experimentate ne-a permis să constatăm o creștere în probele ce conțineau enzime (macerat, urează) în timpul

Tabelul I

Determinarea *in vitro* a acțiunii antilitiazice

Nr. crt.	Conținutul probei	Natura calculilor	Greutatea inițială	Greutatea finală	pH inițial	pH final	Pierdere în greutate (%)
1	Macerat	acid uric	0,1456	0,1367	7—8	8—9	6,11
2	Macerat	fosfați	0,0128	0,0112	7—8	9	12,50
3	Macerat	fosfați + ox.	0,0479	0,0125	7—8	8—9	74,04
4	Macerat desenzimat	fosfați + oxalați	0,3048	0,2880	7—8	5—6	12,31
5	Decoct	acid uric	0,1046	0,0977	5	5	6,59
6	Decoct	carb. + fosf.	0,0390	0,0360	5	5	7,69
7	Decoct	fosfați + ox.	0,0676	0,0551	5	5	18,49
8	Urează	oxalați	0,1179	0,0961	7—8	9	18,49
9	Urează	fosfați + ox.	0,0388	0,0284	7—8	9	7,64
10	Martor	acid uric + urați	0,041	0,0348	5	5	0,001
11	Martor	fosfați + ox.	0,0382	0,0679	5	5	0,002

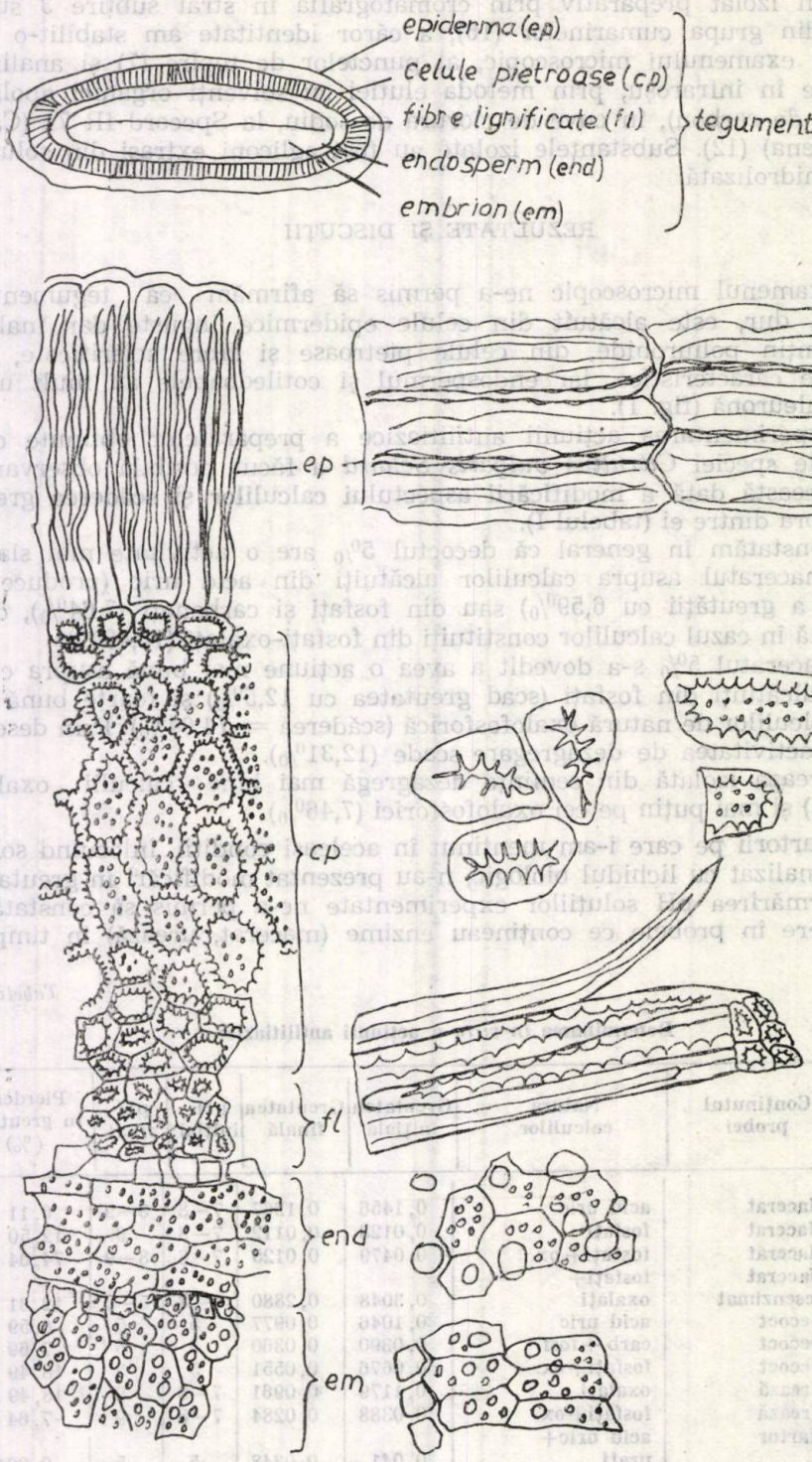


Fig. 1. — Examen microscopic

păstrării probelor de termostat și aceasta coincide cu procentele de dezagregare crescute. Observația ne permite să afirmăm că enzimele sînt răspunzătoare de modificarea pH, iar pH alcalin favorizează solubilizarea agliconilor triterpenici și flavonici, care sînt probabil răspunzători de dezagregarea calculilor.

Rezultatele obținute la experimentarea *in vitro* ne-au determinat să analizăm chimic soluțiile experimentate. Am decelat cumarine, flavone, ODP, leucoantociani, saponozide și alantoină în toate probele analizate, în timp ce enzimele (ureaza) au fost prezente numai în macerat.

Separarea cromatografică a agliconilor rezultați din hidroliza soluției extractive alcoolice și a celei apoase ne-a permis să evidențiem mai multe spoturi, între care unele s-au comportat ca derivați sterolici (Rf=0,87 și 0,50), altele ca agliconi triterpenici (Rf=0,62 ; 0,67, 0,81 ; 0,94 Dintre aceștia, 2 derivați triterpenici (Rf=0,67 și 0,94) și unul steroidic (Rf=0,50) sînt comuni ambelor soluții analizate.

Aceste rezultate ne determină să afirmăm că produsul studiat de noi conține heterozide triterpenice (saponozide) și steroidice (fitosteroline sau chiar saponozide) cu o ușoară acțiune hemolitică (indice hemolitic pe sînge defibrinat de iepure = 200).

Determinările cantitative ne-au condus la precizarea unui conținut de 0,10—0,20 g% flavone exprimate în rutozidă, 0,03—0,04 g% ODP exprimați în acid cafeic și 0,006—0,008% derivați cumarinici exprimați în cumarină (raportat la substanța uscată).

Pentru cunoașterea constituenților care alcătuiesc fracțiunea polifenolică, am procedat la izolarea preparativă prin cromatografia în strat subțire pe silicagel G Merck. Soluția de analizat am obținut-o prin extragere cu apă la cald în repetate rînduri, urmată de hidroliza cu HCl 2N prin refluxare, timp de 24 ore. Agliconii rezultați i-am extras în eter etilic, iar soluția eterică concentrată la volum redus ne-a servit la izolare. Developarea cromatoplăcilor cu toluen-acetat de etil-acid formic, 5:4:1, (v/v) (16) ne-a permis separarea mai multor spoturi pe care le-am delimitat la U.V. Eluția selectivă cu solvenți lipofili a spoturilor de fluorescență albastră-verzuie, mai intensă după alcalinizare, care cu p-nitroanilină diazotată se colorează în roz violaceu, ne-a condus la izolarea a trei substanțe :

1. Cristale prismatice slab gălbui, cu miros plăcut aromat și p.t. = 195—198°C. Prin confruntarea p.t. și a formei cristalelor cu datele din literatură referitoare la cumarine, am presupus că substanța izolată este fraxidina. Confirmarea structurii a fost posibilă în urma analizei spectrale în IR. Aceasta a fost executată cu soluție de sulfură de carbon la aparatul Spekord I.R. 71. În spectru sînt prezentate benzile caracteristice pentru : vibrația de valență C=O lactonică (1 635 cm^{-1}), gruparea — OH fenolică (3 605 cm^{-1}), legătura eterică (1 260 cm^{-1}) gruparea C—O— asimetric (1 030 cm^{-1}), metilul asimetric (2 960 cm^{-1}) și metilul simetric (2 860 cm^{-1}), precum și pentru legătura = CH— (3 000—3 100 cm^{-1}) și —C=C— (1 450—1 600 cm^{-1}) din nucleul aromatic (fig. 2).

2. Cristale prismatice (din alcool) reunite în rozete (din eter) de culoare slab gălbuie, cu miros plăcut aromat, cu p.t. =255—256°C, atribuite de noi dafnetinei.

3. Cristale prismatice cu aceeași culoare și miros, dar cu un p.t.=148—150°C, pe care le-am atribuit izofraxidinei.

Analizele spectrale IR ne-au prezentat benzi de absorbție comune cu prima substanță. Explicăm această asemănare de structură prin nucleul comun tuturor compușilor izolați (structură α-benzopirenică) și

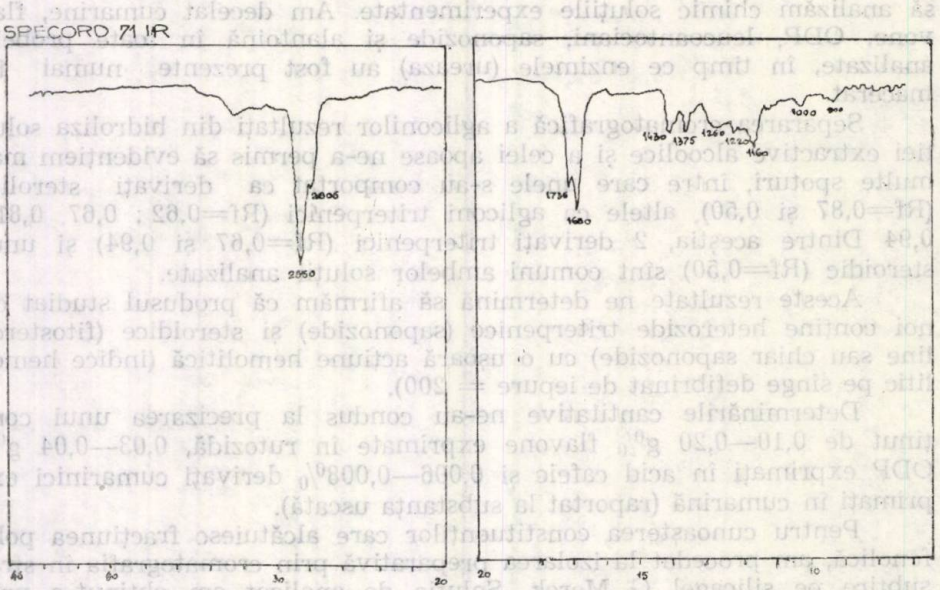


Fig. 2. — Spectrul IR al dafnetinei izolată din semințele speciei *Citrullus vulgaris Schard.*

prin prezența acelorași substituenți (grupări —OH și OCH_3). Regretăm lipsa etaloanelor atît de necesare în astfel de situații pentru confirmarea structurii.

Izolarea uleiului volatil ne-a condus la aprecierea unui conținut de 0,05—0,1 ml%. Studiul său cromatografic a evidențiat mai multe spoturi comune maceratului și decoctului. Între acestea au fost identificate cineolul (eucaliptolul) (RF=0,83) și pinenul (Rf=0,99). Prezența pinenului ne îndreptățește să presupunem că acțiunea de dezagregare a calculilor determinată *in vitro* s-ar datora și acestuia. Afirmația noastră se bazează pe indicațiile literaturii de specialitate (2) și pe compoziția unor preparate antilitiazice utilizate în terapeutică (Rowatinex, Cystenal, Renogal) (9).

CONCLUZII

Studiul efectuat asupra semințelor speciei *Citrullus vulgaris Schard* în scopul depistării constituenților răspunzători de acțiunea antilitiazică ne-a condus la concluzia că activitatea acestora s-ar datora sinergismului de acțiune dintre uleiuri volatile (antilitiazice), saponozide (diuretice), flavone și cumarine (antispastice), precum și unor enzime.

De aceea recomandăm administrarea acestora sub formă de macerat combinat cu decoct 5%. Se macerează la rece 16 g semințe pulverizate (o lingură) cu 150 ml apă, agitînd din cînd în cînd, timp de 12 ore.

Apoi se decantează maceratul, se adaugă 150 ml apă fiartă în clocote peste reziduul rămas și se menține pe foc timp de 5 minute. Se lasă 10 min. în repaus și se filtrează. Cele două soluții se reunesc și, după gust, se pot aromatiza și îndulci. Cura durează 2—3 săptămîni. După o pauză de 2—3 săptămîni cura poate fi reluată în același mod.

BIBLIOGRAFIE

1. CIULEI I. și colab. — *Farmacia (Buc.)*, 1984, 32, 3, 129—135.
2. CIULEI I. și colab. — Farmacognozie, Litografia I.M.F. București, 1980.
3. CONSTANTINESCU D. Gr., OȚELEANU R. — *Farmacia (Buc.)*, 1956, *4*, 5, 397—400.
4. JOHSON G., SCHAL L. A. — *Amer. Potato J.*, 1957, *34*, 200.
5. KALDEWEY H., GINKEL U. — Plant Growth Subst. Proc. Int. Conf. 8th cf. *Chem. Abstr.*, 1977, *87*, 21164144 y.
6. KARRER W. — Konstitution und Vorkommen der Organischen Pflanzenstoffe. vol. I, Birkhäuser Verlag, Basel Stuttgart, 1958, pp. 539, 542.
7. KEMPF R., KUTTER P. — Schmeltzpunkt Tabellen zur Organischen Molekular Analyse, Druck und Verlag F. Vieweg & Sohn Akt. — Ges. Braunschweig, 1928, p. 255.
8. LUCKNER M. — Prüfung von Drogen, VEB G. Fischer Verlag, Jena, 1966, p. 153.
9. MANOLESCU E., MATEESCU I., CRUCEANU I., MARIN V. — Produse farmaceutice folosite în practica medicală, Ed. Medicală, București, 1982.
10. MURAKOSHI I., IKEGAMI F. O. — *Chem. Bull.*, 1977, *25*, 3.
11. REUTTER L. — Traité de matière médicale. Librairie J. B. Baillière et Fils, Paris, 1923, p. 303.
12. RIBEREAU-GAYON P. — Les composes phenoliques des végèteaux. Ed. Dunod, Paris, 1968, p. 142—172.
13. SĂVULESCU TR. și colab. — Flora R.P.R., vol. IX, Ed. Acad. R.P.R., București, 1964, pag. 32.
14. STAHL E. — Cromatographische und Mikroskopische Analyse von Drogen. G. Fischer Verlag, Stuttgart, 1970, p. 106.
15. SULMA T., WIERZCHOWSKA K. — *Acta pol. pharm.*, 1963, *20*, 77—82.
16. SUMMERE C. F., WOLF F. G., TEUKHY H., KINT J. — *J. Chromatography*, 1965, *20*, 48—60.
17. WALK R. A., HACK B. — *Planta med.*, 1976, *129*, 1, 27—32.
18. WALK R. A., HACK B. — *Planta med.*, 1977, *137*, 3, 277—285.
19. WILLIAMS W. T. — *J. expl. Botany (Lond.)*, 1964, *5*, 146—157.
20. YANKOW L., KHUSEIN S. — *Dokl. Biolog. Akad. Nauk*, 1975, *28*, (12), 1641—1644 ; cf. în Chem. Abstr., 1976, *85*, 533212 d.
21. * * * — Farmacopeea română, Ed. Medicală, București, 1976, pp. 819—820.
22. * * * — Farmacognozia practică. vol. I—II. Litografia I.M.F., București, 1969, 1970.

Articol intrat în redacție la 15.III.1986.

Indicele de clasificare : 615.32:616.613—003.7

SUMMARY

Viorica Istudor, Ioana Șaramet, Gherghina Bucur-Cotirlan, Veronica Dumitrescu — A PROMISING ANTI-LITHIASIS PREPARATION — SEEDS OF *Citrullus vulgaris SCHARD*

The authors attempted to assess the information contained in popular medical lore on the use of seeds from the *Cirullus vulgaris* Schard species (watermelon) for its anti-lithiasis properties, and to explain its effects by their chemical composition. *In vitro* disaggregation of renal calculi of various chemical structures was attempted with several extractions or pure active components (volatile oil, urease); constituents of the various experimental solutions have been identified,

as well as two triterpenic derivatives (pinene and cineol) from the volatile oil. The analysis demonstrated a contents of 0.10—0.20 g flavones, expressed as rutoside, 0.03—0.04 g OPD as caffeic acid, and 6—8 mg of coumarines, as coumarine, as well as 0.05—0.10 ml of volatile oil per 100 g of dry seeds. Preparative isolation of three coumarine derivatives was carried out (fraxidine, isofraxidine and daphnetine), the identity of which was checked by infrared spectrography.

РЕЗЮМЕ

Виорика Истудор, Иоана Шарамет, Гергина Букур-Котырлан, Вероника Думитреску — ОБНАДЕЖИВАЮЩЕЕ АНТИЛИТИАЗИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО — *СЕМЕНА ВИДА CITRULLUS VULGARIS SCHARD*

Авторы добиваются освоения сведению народной медицины в связи с использованием семян вида *CITRULLUS VULGARIS SCHARD* (арбуза) в качестве антилитиазического средства и оправдания этого действия их химическим составом.

На почечных камнях различного химического происхождения проверялось *in vitro* разлагающее действие некоторых вытяжных растворов или чистых действующих начал (летучих масел, уреазы); были также идентифицированы составные части экспериментальных растворов и два тритерпеновых производных (пинен и кинеол), содержащиеся в летучем масле. Определялось следующее содержание: 0,10—0,20 г флавонов в форме рутина, 0,03—0,04 г ODP в форме кофеиновой кислоты и 6—8 мг кумарина в форме кумарина, а также и 0,05—0,10 мл летучего масла в 100 г схухих семян. Были выделены три кумариновых производных (фраксидин, изофраксидин и дафнетин), идентичность которых была проверена при помощи спектрального анализа в инфракрасном излучении.

Cercetări în clasa acizilor fosfonici
VII. Studiul spectral RMN al unor esteri fosfonici mono- sau dietilci obținuți de la p-hidroxibenzaldehidă și o-clorbenzaldehidă

Gh. Zuchi, Filip Chiraleu
Facultatea de Farmacie, I.M.F. București

REZUMAT

S-a efectuat un studiu spectral RMN prin care s-au evidențiat atomii de hidrogen existenți în molecula compușilor sentetizați în clasa acizilor fosfonici. Astfel, în urma interpretărilor spectrogramelor se pot atribui următoarele valori — NH—, —OH (9,8—10,66 δppm); —NH— neasociat (2,88 δppm); —N—CH—P—(4,51—4,90 δppm); 4 protoni aromatici din nucleul fenil parasubstituit (6,70—7,50 δppm); 3 protoni din pozițiile 3,4,5 ai nucleului fenil o- substituit (7,0—7,69 δppm), iar cel din poziția 6 a aceluiași nucleu 7,50—8,60 δppm.

Acidum phosphonicum
Spectrometrie

Pentru elucidarea structurii noilor compuși fosfonici obținuți prin condensarea fosfitului de dietil cu bazele Schiff ale *p*-hidroxibenzaldehidei și *o*-clorbenzaldehidei cu diferite amine (1), s-a efectuat un studiu spectral RMN, utilizîndu-se un aparat Varian A 60—A. Compușii au fost solubilizați în apă deuterată (D_2O) sau cloroform deuterat ($CDCl_3$) stabilindu-se semnalul primului solvent la $\delta = 4{,}70$ ppm, iar pentru cel de al doilea solvent s-a utilizat ca semnal de referință TMS.

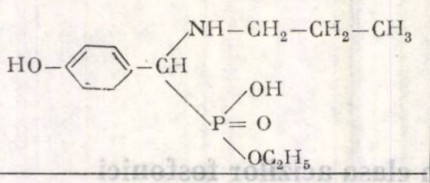
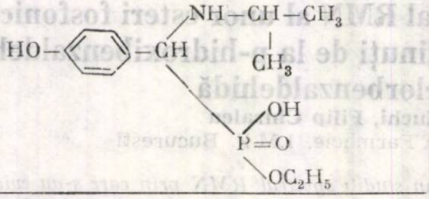
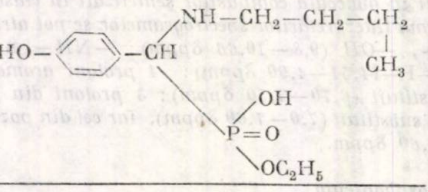
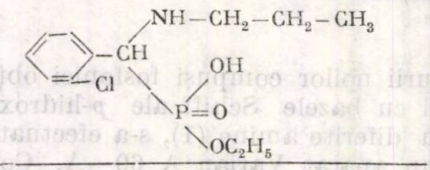
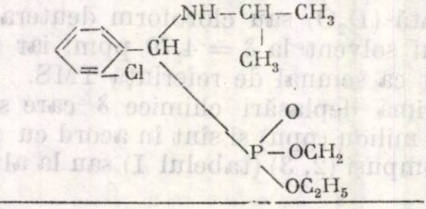
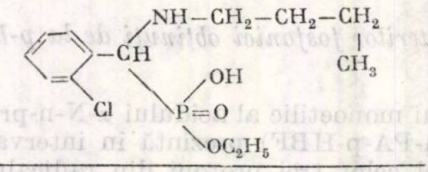
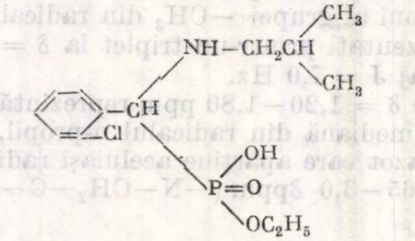
Pozițiile semnalelor exprimă deplasări chimice δ care sînt exprimate în părți proporționale per milion (ppn) și sînt în acord cu rezultatele obținute în această serie de compuși (2, 3) (tabelul I) sau la alți derivați (4—19).

I. *Spectrele RMN ale esterilor fosfonici obținuți de la p-hidroxibenzaldehidă*

Spectrul RMN al esterului monoetilic al acidului α-N-n-propilamino--p-hidroxibenzilfosfonic (α-N-n-PA-p-HBF) prezintă în intervalul 0,60—=0,90 δ ppm un multiplet al celor trei protoni din radicalul n-propil ($C-CH_3$), iar ceilalți trei protoni ai grupei $-CH_3$ din radicalul etilester ($-O-C-CH_3$) se găsesc reprezentați printr-un triplet la $\delta = 1{,}18$ ppm. Ultimii au o constantă de cuplaj $J = 7{,}0$ Hz.

Multipletele cuprinse între $\delta = 1{,}20-1{,}80$ ppm reprezintă semnalele protonilor din grupa $-CH_2-$ mediană din radicalul n-propil, iar grupa $-CH_2-$ legată de atomul de azot care aparține aceluiași radical se evidențiază prin semnalele de la 2,65—3,0 δppm ($-N-CH_2-C-C-$).

Tabelul 1

Nr. crt.	*Formula moleculară*	*Denumirea*
1		Esterul monoetilic al ac. α-N-propil - amino-*p*-hidroxibenzilfosfonic.
2		Esterul monoetilic al ac. α-N-izopropil-amino-*p*-hidroxibenzilfosfonic
3		Esterul monoetilic al ac. α-N-n-butil-amino-*p*-hidroxibenzilfosfonic.
4		Esterul monoetilic al ac. 2-clor-α-N-n-propilaminobenzilfosfonic
5		Esterul dietilic al ac. 2-clor-α-N-izo-propilaminobenzilfosfonic
6		**Esterul monoetilic al ac. 2-clor-α-N-n-butilaminobenzilfosfonic**
7		Esterul monoetilic al ac. 2-clor-α -N--N-izobutil-aminobenzilfosfonic.

Cvartetul de la $\delta = 3{,}83$ ppm redă prezența semnalelor celor doi protoni ai grupei $-CH_2-$ din radicalul etilester ($O-CH_2-C-$) iar dubletul de la $\delta = 4{,}51$ ppm semnifică existența protonului din grupa $-N-CH-P$, legată de atomul de fosfor și azot.

Sistemul AA′ — BB′ cuprins între $\delta = 6{,}70 - 75{,}50$ ppm ne confirmă cei patru protoni aromatici ai nucleului fenil para substituit (fig. 1).

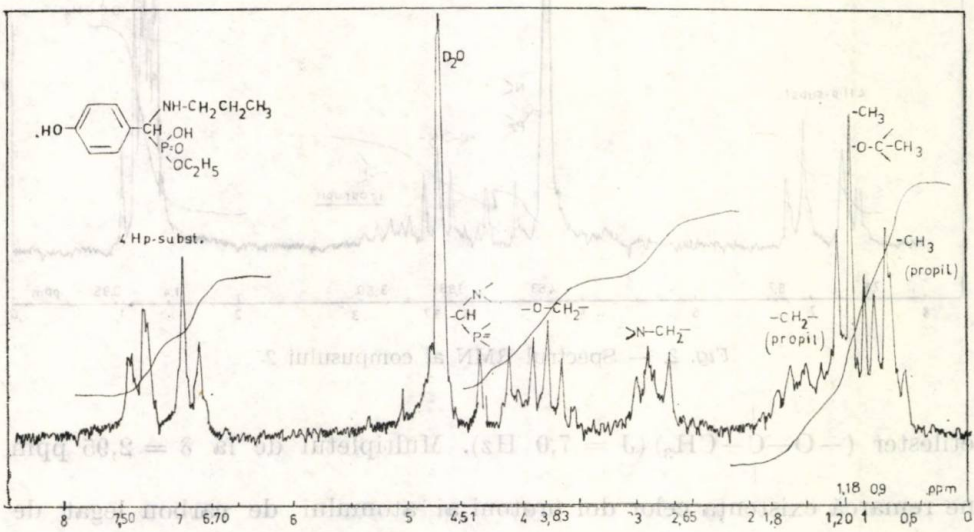


Fig. 1. — Spectrul RMN al compusului I.

La esterul monoetilic al acidului α-N-izopropilamino-p-hidroxibenzilfosfonic (α-N-izo-PA-p-HBF) cei nouă protoni ai grupelor $-CH_3$ din radicalii izopropil și etilester ($-O-\underset{|}{C}-CH_3$) se găsesc reprezentați printr-un multiplet la $\delta = 0{,}95 - 1{,}40$ ppm. Protonul legat de atomul de carbon al radicalului izopropil se află la $\delta = 3{,}10-3{,}70$ ppm (multiplet).

Cvartetul de la $\delta = 3{,}13$ ppm semnifică prezența celor doi protoni ai grupei $-CH_2-$ din radicalul etilester ($-O-CH_2-\underset{|}{C}-$) ($J = 7{,}0$ Hz), iar dubletul de la $\delta = 4{,}63$ ppm ($J = 18$ Hz) reprezintă protonul atomului de carbon legat de atomii de azot și fosfor ($-\overset{|}{N}-\overset{|}{CH}-\overset{|}{P}=$).

De asemenea sistemul AA′ — BB′ cuprins între $\delta = 6{,}70$ și $7{,}50$ ppm pune în evidență cei patru protoni aromatici ai nucleului fenil parasubstituit (fig. 2).

Esterul monoetilic al acidului α-N-n-butil-amino-p-hidroxibenzilfosfonic (α-N-n-BA-p-HBF) prezintă un multiplet la $\delta = 0{,}70-1{,}0$ ppm care redă cei șapte protoni din radicalul n-butil ($-CH_2-CH_2-CH_3$), iar tripletul de la $\delta = 1{,}13$ ppm cei trei protoni ai grupei metil din radicalul

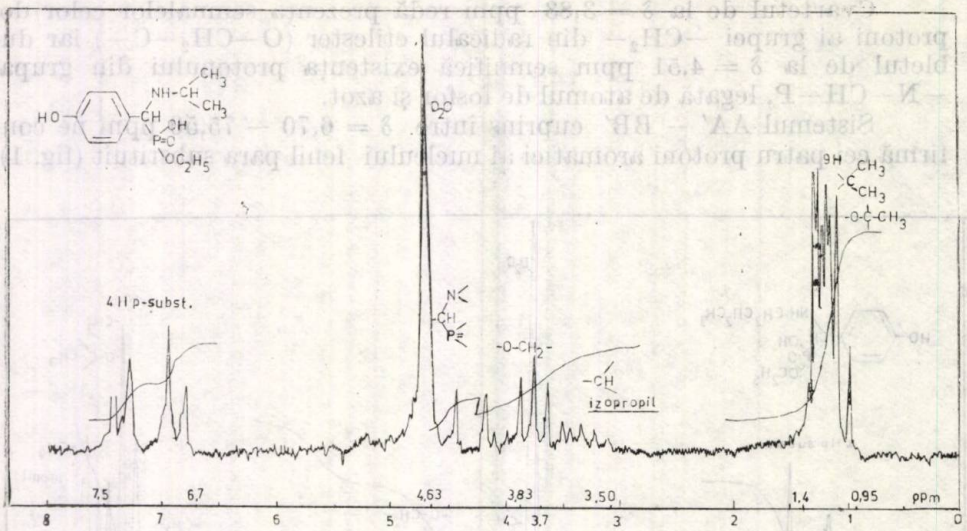


Fig. 2. — Spectrul RMN al compusului 2.

etilester ($-O-\overset{|}{C}-CH_3$) (J = 7,0 Hz). Multipletul de la $\delta = 2{,}95$ ppm ne remarcă existența celor doi protoni ai atomului de carbon legat de azot ($-N-CH_2-\overset{|}{C}-\overset{|}{C}-\overset{|}{C}-$). Grupa $-CH_2-CH_3$ din radicalul etilester ($-O-CH_2-\overset{|}{C}-$) este redată prin cvartetul de la $\delta = 3{,}80$ ppm care reprezintă semnalele celor doi protoni.

Protonul legat de atomul de carbon ce aparține grupei $-\overset{|}{N}-\overset{|}{CH}-\overset{|}{P}=$) este confirmat de dubletul existent la $\delta = 4{,}26$ ppm cu constanta de cuplaj J = 16,0 Hz. Protonii inelului aromatic parasubstituit sînt semnalați prin sistemul AA′—BB′ de la $\delta = 6{,}75-7{,}45$ ppm (fig. 3).

II. *Spectrele RMN ale esterilor fosfonici obținuți de la p-clorbenzaldehidă*

La esterul monoetilic al acidului 2-clor-α-N-n-propilaminobenzilfosfonic (α-N-n-PA-o-ClBF) cei trei protoni din grupa $-CH_3$ din radicalul propil ($-\overset{|}{C}-\overset{|}{C}-CH_3$) sînt redați printr-un multiplet cuprins între 0,70 — și 1,00 δppm, iar tripletul de la 3,08 δppm reprezintă

cei trei protoni ai grupei $-CH_3$ din radicalul etil legat de oxigen ($-O-\overset{|}{C}-\overset{|}{C}-CH_3$), cu o constantă de cuplaj J = 7,00 Hz. Deplasările de la 1,93 şi 2,55 δ ppm marchează prezenţa multipletelor celor două grupe metilen din radicalul propil, iar la 3,63 δppm se evidenţiază cvartetul grupei metilen din radicalul etilester ($-O-CH_2-\overset{|}{C}-$) (J = 7,00 Hz).

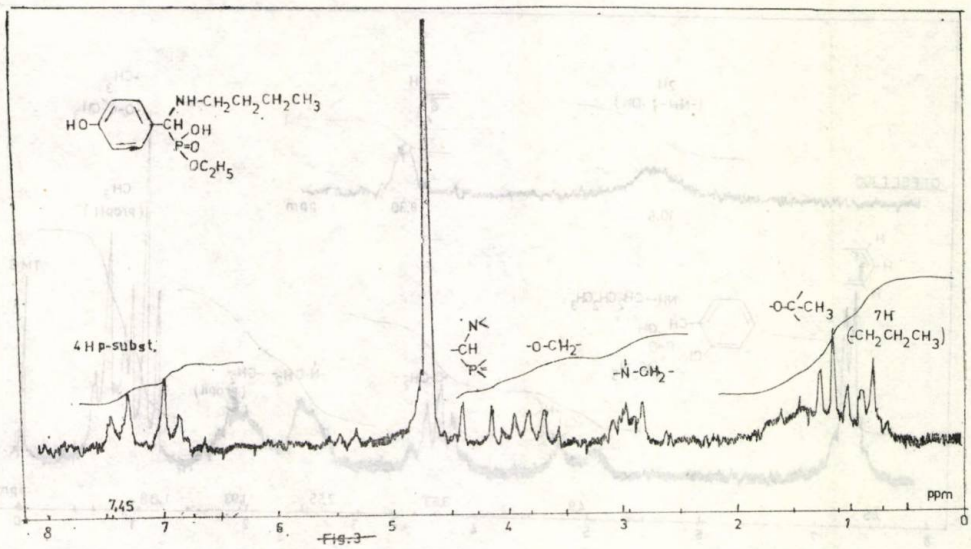


Fig. 3. — Spectrul RMN al compusului 3.

Protonul atomului de carbon legat de azot şi fosfor ($-N-\overset{|}{C}H-\overset{|}{P}=$) este prezent prin dubletul de la δ = 4,90 ppm (J = 18,0 Hz). Protonii din poziţiile 3, 4, 5 ale nucleului fenil orto- substituit apar semnalizaţi prin multipletele de la δ = 7,00—7,5° ppm, iar cel din poziţia 6 printr-un multiplet existent la δ = 8,3° ppm.

Următorul semnal, foarte larg, de la 10,5 δppm reprezintă singletul celor doi protoni ai atomului de azot din amina secundară (—NH—) şi grupa hidroxil din radicalul fosfonic ($=\overset{|}{P}-OH$) (fig. 4).

Esterul dietilic al acidului 2-clor-α-N-izopropilaminobenzilfosfonic (α-N-izo-PA-o-ClBF) se caracterizează prin prezenţa celor patru grupări metil din radicalul esteric ($-O-\overset{|}{C}-CH_3$) şi $-\overset{|}{C}(CH_3)_2$ care totalizea-

ză 12 protoni, redați prin semnalele de la 1,02—1,31 δ ppm. Singletul lat de la δ = 2,88 ppm este atribuit protonului legat de atomul de azot (—NH—), iar cele două grupe metilenice din radicalii existenți sînt prezente printr-un multiplet la δ = 3,50—4,40 ppm ($-O-CH_2-\overset{|}{C}-$)$_2$.

Dubletul de la 4,78 δ ppm cu constanta de cuplaj J = 26,0 Hz aparține protonului de la atomul de carbon, legat de atomii de azot și fosfor ($-NH-\overset{|}{\underset{|}{C}}H-\underset{|}{P}=$). Multipletele cuprinse între 7,00 și 7,40

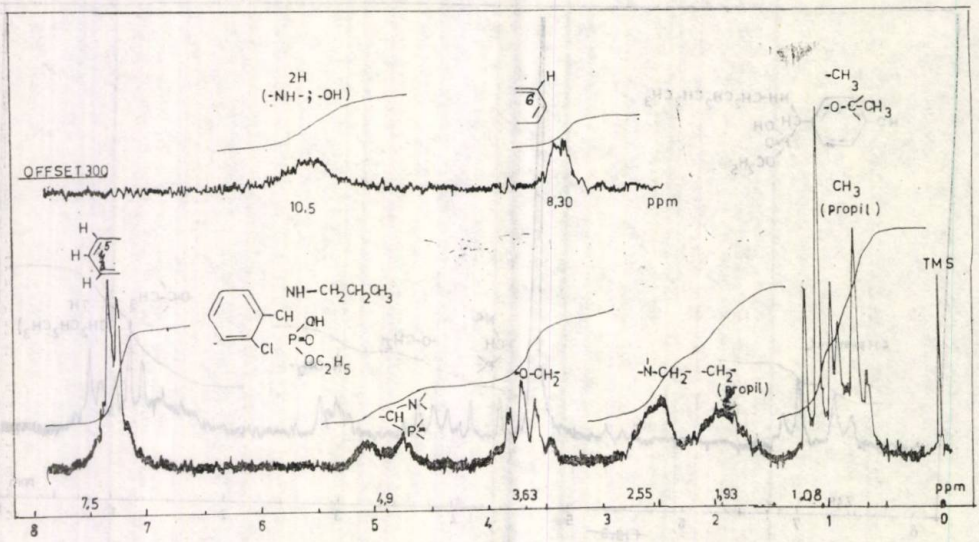


Fig. 4. — Spectrul EMN al compusului 4.

δppm ne semnalează existența celor trei protoni din pozițiile 3, 4, 5 iar semnalul de la δ = 7,56 ppm pe cel din poziția 6 a nucleului fenil, care este tot un multiplet (fig. 5).

Esterul monoetilic al acidului 2-clor-α-N-n-butilaminobenzilfosfonic prezintă pe cei trei protoni ai grupei metil din radicalul n-butil prin multipletul de la δ = 0,90 ppm ($-\overset{|}{C}-\overset{|}{C}-\overset{|}{C}-CH_3$) iar ceilalți trei protoni ai grupei metil din radicalul esteric ($-O-\overset{|}{C}-CH_3$) sînt redați prin tripletul de la 1,03 δ ppm cu constanta de cuplaj J = 7,0 Hz. Cei patru protoni din grupul $-CH_2-CH_2-$ al radicalului n-butil sînt reprezentați prin multipletele de la 1,40—1,90 δ ppm, iar ceilalți doi protoni ai atomului de carbon legat de azot ($-N-CH_2-\overset{|}{C}-\overset{|}{C}-\overset{|}{C}-$) au un multiplet la 2,61 δ ppm.

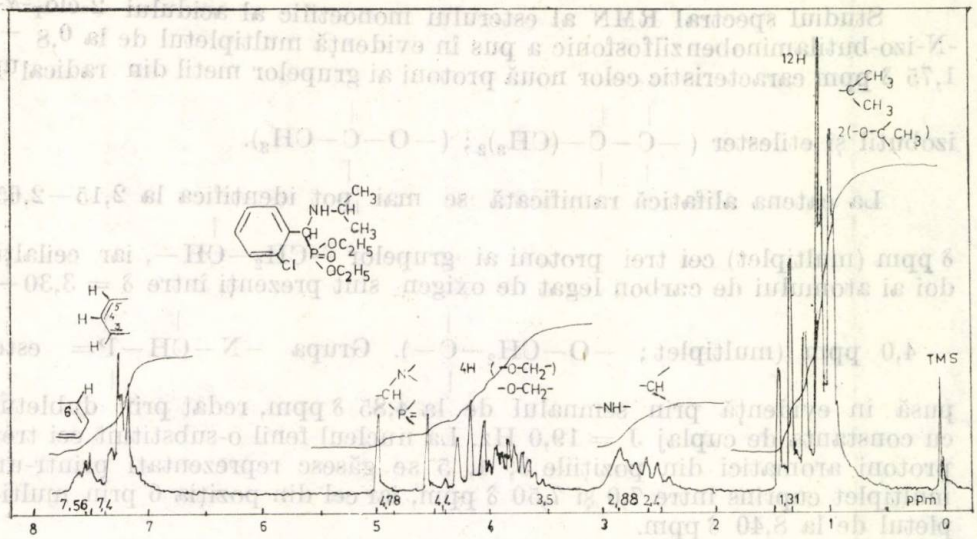


Fig. 5. — Spectrul RMN al compusului 5.

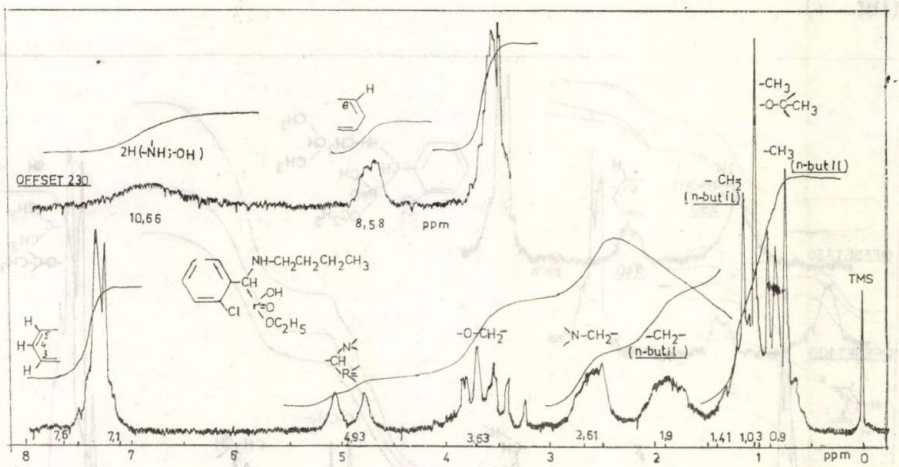


Fig. 6. — Spectrul RMN al compusului 6.

Grupa $-CH_2-$ din radicalul esteric $(-O-CH_2-\overset{|}{C}-)$ este redată prin semnalul celor doi protoni de la $\delta = 3{,}63$ ppm cu constante de cuplaj $J = 7{,}00$ Hz. Atomul de carbon legat de azot și fosfor $(-\overset{|}{N}-\overset{|}{C}H-P=)$ este marcat prin dubletul protonului său de la 4,90 δ ppm ($J = 17{,}0$ Hz). Protonii din pozițiile 3, 4, 5 ai nucleului fenil sînt prezenți între 7,10 și 7,60 δ ppm, iar semnalul protonului din poziția 6 (orto- față de $-CH-$ benzilic) se găsește de 8,58 δ ppm (multiplete). Semnalele de la $\delta = 10{,}66$ ppm redau, printr-un singlet, protonii atașați de atomii de azot ($-NH-$) și oxigen ($-OH$) (fig. 6).

Studiul spectral RMN al esterului monoetilic al acidului 2-clor-α-N-izo-butilaminobenzilfosfonic a pus în evidență multipletul de la 0,8 — 1,75 δ ppm caracteristic celor nouă protoni ai grupelor metil din radicalul izobutil și etilester ($-\overset{|}{\underset{|}{C}}-\overset{|}{\underset{|}{C}}-(CH_3)_2$; $(-O-\overset{|}{C}-CH_3)$.

La catena alifatică ramificată se mai pot identifica la 2,15—2,65 δ ppm (multiplet) cei trei protoni ai grupelor $-CH_2-\overset{|}{C}H-$, iar ceilalți doi ai atomului de carbon legat de oxigen sînt prezenți între δ = 3,30— — 4,0 ppm (multiplet; $-O-CH_2-\overset{|}{C}-$). Grupa $-N-\overset{|}{C}H-\overset{|}{P}=$ este pusă în evidență prin semnalul de la 4,85 δ ppm, redat prin dubletul cu constanta de cuplaj J = 19,0 Hz. La nucleul fenil o-substituit cei trei protoni aromatici din pozițiile 3, 4, 5 se găsesc reprezentați printr-un multiplet cuprins între 7,0 și 7,50 δ ppm, iar cel din poziția 6 prin multipletul de la 8,40 δ ppm.

Singletul lat de la 9,8 δppm reprezintă cei doi protoni din grupele —NH— și —OH provenite de la amina secundară și radicalul fosfonic (fig. 7).

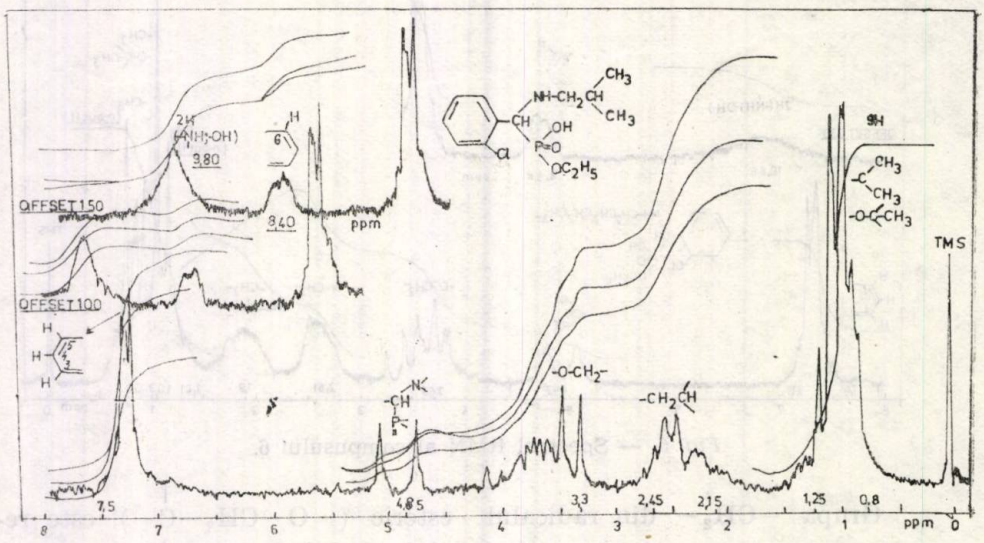


Fig. 7. — Spectrul RMN al compusului 7.

CONCLUZII

S-a efectuat un studiu spectral RMN prin care s-au evidențiat semnalele tuturor protonilor existenți în moleculă, ca de exemplu — $\overset{|}{N}$H—, —OH (9,8—10,66 δ ppm); —NH—neasociat (2,88 δ ppm); —$\overset{|}{N}$—$\overset{|}{C}$H— —$\overset{|}{P}$ = (4,51 — 4,90 δ ppm); 4 protoni ai nucleului fenil p-substituiți

(6,70—7,50 δ ppm); 3 protoni din pozițiile 3, 4, 5 ai nucleului fenil-o-substituiți (7,0—7,60 δ ppm), iar cel din poziția 6 a aceluiași nucleu între 7,50 și 8,60 δ ppm.

BIBLIOGRAFIE

1. ZUCHI GH., VLAD Z., TUDOSE A. — *Farmacia* 4, 1985
2. ZUCHI GH., MORAIT GH., CHIRALEU F. — *Rev. Chim.*, 1976, 27, 9, 791.
3. ZUCHI GH., CHIRALEU F. — *Rev. Chim.*, 1977, 28, 5, 472.
4. SEITANIDI K. L., GORBAN I. YA., YUSUPOV M. M., YAGUDAEV M. R., ROZHKOVA N. K., — *Dokl. Akad. Nauk. Uzb. SSR.*, 1980, 9, 41; CA, 1981, 95, 15565 y.
5. ALTHOFF WOLFGANG, FILD MANFRED, SCHMUTZLER REINHARD — *Chem. Ber.*, 1981, 114, 3, 1082; CA, 1981, 95, 25216 z.
6. BERKOVA G. A., VAFINA G. S., ZAKHAROV V. I., MASHLYAKOVSK L. N., IONIN B. I. — *Zh. Obshch. Khim.*, 1981, 5, 4, 745.
7. COWLEY A. H., LATTMAN M., WILBURN J. C. — *Inorg. Chem.*, 1981, 20, 9, 2 916.
8. BAUDLER M., AKTALAY Y., HAHN J., DAERR E. — *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 1981, 473, 20.
9. QUAST HELMUT, HEUSCHMANN MANFRED, ABDEL-RAHMAN M. O. — *Liebigs Ann. Chem.*, 1981, 5, 943; CA 1981, 95, 169278 u.
10. QUAST H., HEUSCHMANN M. — Liebigs, *Ann. Chem.*, 1981, 5, 967; CA, 1981, 95, 169279 v.
11. QUAST H., HEUSCHMANN M. — Liebigs, *Ann. Chem.*, 1981, 5, 977; CA, 1981, 95, 169280 p.
12. BELLAMY A. J., GOULG R. O., WALKINSHAW M. D. — *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 2, 1981, 7, 1 099; CA 1981, 95, 169281 q.
13. VARLET J. M., FABRE G., SAUVEUR F., COLLGNON N., SAVINAC P. *Tetrahedron*, 1981, 37, 7, 1377; CA 1981, 95, 169283 s.
14. MESCH KEITH ALAN. — *Diss. Abstr. Int. B.*, 1981, 41, 11, 4126; CA, 1981, 95, 169284 t
15. SCHLAK O., SCHMUTZLER R., HARRIS R. K., MCVIKER E. M., WAZEER M. — *Phospforus Sulfur*, 1981, 10, 1, 87; CA 1981, 95, 162964 Y.
16. PETROV A. A., RAGULIN V. V., ZAKHAROV V. I., ESAKOV S. M., RAZUMOVA N. A. — *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, 1981, 259, 2, 379.
17. ODOM J. D., ZOZULIN A. J. — *Inor. Chem.*, 1981, 20, 11, 3 740.
18. TARASOVA R. I., ZYKOVA T. V., DVOINISHNIKOVA T. A., SINITSYNA N. I., SALAKHUTDINOV R. — *Zh. Obshch. Khim.*, 1981, 51, 7, 1 521.
19. RATOVSKII G. V., PANOV A. M., GLUKHIKH V. I., KALABIN G. A., DMITRIEV V. I., ALIEV I. A. — *Zh. Obshch. Khim.*, 1981, 51, 7, 1 504; CA, 1981, 95186527 s.

Articol intrat în redacție la 5.II.1986

Indicele de clasificare: 615.739.169.4 : 535.322.1

SUMMARY

Gh. Zuchi, Filip Chiraleu — STUDIES IN THE PHOSPHONIC ACIDS CLASS. NOTE VII. THE STUDY OF THE NMR SPECTRUM OF CERTAIN MONO- OR DIETHYL PHOSPHONIC ESTERS OBTAINED FROM p-HYDROXYBENZALDEHYDE, AND p-CHLORBENZALDEHYDE

A study of the NMR spectra was done which evidenced hydrogen atoms in the molecules of synthetized compounds from the phsophonic acids class. Thus as a result of analysis of spectrograms it was possible to attribute the following va-

lues : —NH—, —OH (9.8—10.66 ppm) ; — non-associated NH (2.88 ppm) ; —N—CH —P—(4.51—4.90 ppm); 4 aromatic protons from the parasubstituted phenyl nucleus (6.70—7.50 ppm) ; 3 protons from the 3,4, and 5 positions of the o-substituted phenyl nucleus (7.0—7.60 ppm), and that in position 6 of the same nucleus (7.50—8.60 ppm).

РЕЗЮМЕ

Г. Зуки, Ф. Киралеу — ИССЛЕДОВАНИЯ В КЛАССЕ ФОСФОНОВЫХ КИСЛОТ. VIII. СПЕКТРАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ *RMN* МОНО- ИЛИ ДИЭТИЛОВЫХ ФОСФОНОВЫХ ЭФИРОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ *P*-ГИДРОКСИБЕНЗАЛЬДЕГИДА И *O*-ХЛОРБЕНЗАЛЬДЕГИДА

Авторы произвели спектральный анализ *RMN*, с помощью которого выявили атомы водорода, существующие в молекуле синтетизированных соединений из класса фосфоновых кислот. Таким образом, вследствие интерпретации спектрограмм, стало возможным определить следующие значение: *—NM —, OH*/9,8 — 10,66 *ppm*); *— NH —* без присоединений (2,88 *ppm); — И — CH—P*/4,51—4,90 *ppm);* 4 ароматических протонов из паразамещенного ядра фенила (6,70—7,50 *ppm*); 3 протона в позициях 3, 4, 5 *о*-замешенного ядра фенила (7,0—7,60 *ppm)*, а протон в позиции 6 того же ядра, (7,50—8,60) *ppm*.

RECENZIE

VASILE I. LIPAN — **Geschichte der rumänischen Pharmazie in der Moldau und**
VASILE I. LIPAN — **Geschichte der rumanischen Pharmazie in der Moldau und der Walachei bis zum Jahre 1921 (Istoricul farmaciei românești în Moldova și Muntenia pînă în anul 1921.** Deutscher Apotheker Verlag, Braunschweig, 1985, HIG + XII p

Istoricul farmaciei românești în Moldova și Muntenia pînă în anul 1921, lucrare de largă dimensiune, întocmită de farmacistul de origine română, stabilit în R. F. Germania, Vasile I. Lipan, și pe care autorul a închinat-o istoricilor medicinii și farmaciei românești, reprezintă volumul nr. 28 din seria publicațiilor editate de Braunschweiger Veröffentlichungen zur Geschichte der Pharmazie und Naturwissenschaften sub conducerea și coordonarea profesorului Wolfgang Schneider.

După cum sugerează însuși titlul cărții, autorul face o trecere în revistă, în baza unei foarte bogate documentații, a istoricului farmaciei românești de la primele semnalări și pînă în 1921, deci scurt timp după făurirea statului național unitar român.

Prefațată de doamna profesor Erika Hickel, directoarea Compartimentului de Istoria Farmaciei și a Științelor Naturii din cadrul Universității Tehnice din Braunschweig, conducătoarea și îndrumătoarea lucrării, și purtînd girul științific al profesorului Wolfgang Schneider, în calitate de coreferent, teza de doctorat a farmacistului Vasile I. Lipan circumscrie într-o amplă frescă trecutul farmaciei românești de pe teritoriul țării noastre.

Vastul material pe care-l reprezintă teza de doctorat este structurat în patru părți principale (A, B, C și D), împărțite la rîndul lor în capitole, departajate prin cifre romane. Astfel, Partea A cuprinde trei capitole (A. I, A. II și A. III); Partea B este alcătuită dintr-un tabel sinoptic; Partea C înscrie patru capitole (C. I, C II, C. III și C. IV), iar Partea D, cinci capitole (D, I, D. II, D. III, D. IV și D. V), fiecare capitol putînd fi de sine-stătător prin problematica distinctă, abordată.

În prefață, profesor Erika Hickel punctează — printre altele — contribuția pe care o aduce lucrarea la istoricul culturii esteuropene, ca și valoarea surselor documentare folosite, o parte din ele reprezentînd materialul arhivistic investigat de autor la București și Iași.

Următoarele 12 pagini, notate cu cifre romane, cuprind : sumarul cărții ; cîteva noțiuni de fonetică română puse la dispoziția cititorului german ; explicarea prescurtărilor utilizate în text și un succint dicționar român-german de termeni vechi și denumiri geografice.

În continuare, în cadrul unui capitol preliminar, intitulat „Introducere — Scrieri privind istoricul farmaciei în România", se face o succintă inventariere a cîtorva lucrări de referință, cărți și periodice, apărute mai ales la București în ultimele decenii ale secolului trecut și, apoi, în secolul nostru (perioada premergătoare primului război mondial și cea cuprinsă în intervalul dintre cele două războaie, cînd literatura de specialitate a înregistrat o evidentă înflorire), titlurile românești ale revistelor și cărților citate fiind traduse de autor în limba germană.

Informațiile din acest capitol introductiv sînt completate cu numele cîtorva farmaco-istorici din trecut și al unor autori contemporani care au continuat sau continuă activitatea predecesorilor lor. De asemenea, sînt amintite anumite preocupări de tezaurizare a trecutului farmaciei românești, semnalate în diferite orașe din țară : Cluj-Napoca, Sibiu, Brașov, Sighișoara, Timișoara, Iași, Craiova.

Partea A, intitulată „Istoricul sectorului sanitar românesc" (46 p.) alcătuiește cadrul geopolitic și social-istoric în interiorul căruia au fost introduse date despre istoricul farmaciei în strictă interdependență cu aceste elemente conjuncturale. În contextul respectiv sînt prezentate unele personalități istorice și științifice și subliniată contribuția lor la înfăptuirea măsurilor organizatorice și legislative în baza cărora s-a reglementat activitatea farmaceutică în Principatele Române (A. I : 25 p.).

Ținînd seama de influența pe care a avut-o în anumite perioade istorice cultura farmaceutică din Transilvania asupra formării și dezvoltării farmaciei din Muntenia și Moldova, autorul consacră un spațiu important acestei probleme, reliefînd elementele în baza cărora este confirmată o asemenea aserțiune (A.II : 11 p.)

Această parte mai cuprinde și o scurtă incursiune în perioada de așa-zisă preistorie a farmaciei, cu referire la : rolul medicinii populare, în special al leacurilor empirice de origine vegetală, în tratamentul diferitelor afecțiuni ; definirea sub raport etimologic a noțiunilor de farmacie și farmacist și evoluția acestor noțiuni de-a lungul timpului pînă la accepțiunea modernă din zilele noastre ; repertorizarea primilor farmaciști și a primelor oficine atestate documentar și prezentarea tipurilor de farmacii existente în perioada amintită (spital, comunale, particulare) (A. III : 11 p.).

Partea B (14 p.) este prezentată sub forma unui tabel sinoptic în care sînt înscrise cronologic reglementările și legiuirile cu caracter farmaceutic, promulgate în Principatele Române și, apoi, din 1881, în România (20 noiembrie 1780—28 iulie 1921). În afară de data emiterii decretului, se face o scurtă mențiune a conținutului fiecărei legi în parte și, acolo unde a fost cazul, specificarea numelui domnitorului sub care dispozițiile respective au intrat în vigoare. Prin simbolurile înscrise în ultima coloană a tabelului, cititorul regăsește în cuprinsul cărții, la capitolul respectiv, detalierea informațiilor enunțiative.

În Partea C, intitulată „Profesia farmaceutică" (163 p.), autorul se ocupă de înființarea farmaciilor în baza diferitelor legiuiri : hrisoave domnești, decrete, drept de concesiune etc., care au reglementat la data respectivă organizarea și funcționarea lor, cu prezentarea modificărilor suferite de-a lungul timpului. Sînt stipulate și condițiile în care ele au avut dreptul să fie deschise în raport de numărul de locuitori și de distanța reglementară de la o farmacie la alta. Sînt descrise în continuare diferitele tipuri de unități : farmacii de campanie, farmacii filiale, farmacii comunale, farmacii de spitale civile și militare, farmacii particulare, farmacii organizate pe lîngă infirmeriile din mănăstiri etc., subliniindu-se rolul pe care l-au jucat pe tărîm sanitar, dar și unele implicații avute în anumite cazuri, la dezvoltarea profesiei (de exemplu, farmacia organizată în cadrul Școlii de mică chirurgie din București, germenele viitorului învățămînt medical și farmaceutic din România). Sînt prezentate detalii referitoare la învățămîntul farmaceutic superior, la condițiile de formare și de instruire a asistenților în farmacie, ca și a farmaciștilor, și se subliniază contribuția doctorului Carol Davila la crearea învățămîntului medico-farmaceutic din București. Autorul însoțește informațiile privind atît sectorul farmaceutic, cît și învățămîntul, de cîteva tabele statistice din care reiese evoluția numerică și calitativă a acestora în pas cu modernizarea vieții sociale și economice din țara noastră (C. I. și C. II, 71 p.).

O notă de originalitate o reprezintă includerea unui aspect mai puțin cercetat referitor la condițiile de acordare a asistenței gratuite cu medicamente populației sărace în anumite perioade de timp, cu specificarea instituțiilor prin intermediul cărora se realiza această acțiune a subvențiilor în bani alocate în raport de numărul de locuitori înregistrați oficial la data respectivă (exemplu : tabelul 7, p. 159 care expune situația din anul 1864). Problema asistenței cu medicamente este prezentată și în cazul altor categorii de persoane și instituții: populația din mediul rural, școli, armată, poliție, închisori, mănăstiri, biserici etc. (C. III : 153 p.).

Un interes deosebit a fost acordat și reconstituirii, în cele mai minuțioase detalii, a tabloului ce înfățișează organizarea și funcționarea diferitelor asociații profesionale care au existat în Principatele Române : colegii, gremii, societăți etc., scoțîndu-se în evidență sarcinile și obiectivele lor cu sublinierea rolului pe care l-au jucat numeroși farmaciști în aceste organisme (C. IV : 54 p.).

Partea C se încheie cu lista publicațiilor profesionale și științifice apărute în perioada 1871—1921 și este ilustrată de cinci facsimile deosebit de interesante, reprezentînd documente ce aparțin anilor 1830—1867.

În Partea D, intitulată „Reglementarea medicamentelor și a substanțelor toxice" (101 p.), autorul discută și interpretează sistemul circulației acestor produse în funcție de prevederile diferitelor farmacopei aflate în vigoare, începînd cu Farmacopeea Austriaco-Provincialis, editată în 1774, și terminînd cu Farmacopeea, Ediția Specială, apărută în 1915 sub îngrijirea doctorului farmacist Constantin Kollo. Sînt prezentate o seamă de caracteristici ale fiecărei farmacopei în parte, condițiile și împrejurările în care ele au fost editate și meritele ce au revenit autorilor la realizarea lor. Într-un tabel sinoptic se face o recapitulare a celor 18 ediții analizate (austriace provinciale, austriace și române), cu menționarea anului de apariție, a limbii în care au fost tipărite, specificarea, acolo unde au existat, a suplimentelor și comentariilor editate și, în sfîrșit, precizarea teritoriului în cadrul căruia o farmacopee sau alta își exercita efectul.

Au fost analizate de asemenea taxele farmaceutice, începînd cu prima taxă austriacă din 1774, aplicată inițial în Transilvania și, cîțiva ani mai tîrziu, în Muntenia și Moldova, subliniindu-se importanța introducerii, în 1854, a celei dintîi taxe farmaceutice românești în Moldova și, la interval de un an, în Muntenia. Datele cu privire la taxele farmaceutice sînt concentrate într-un tabel din care se desprinde evoluția pe teritoriul țării noastre, pe intervalul a circa 150 de ani, a celor 32 de ediții succesive (D. I: 17 p.).

Controlul tehnic al farmaciilor și dispozițiile legale în cadrul cărora acesta era exercitat oferă cititorului numeroase amănunte interesante. Materialul este ilustrat prin facsimilul unui protocol privind controlul efectuat în 1844 și completat cu unele tabele sugestive.

Aspecte privind comerțul cu medicamente în străinătate, condițiile legale și regulamentele în virtutea cărora s-a exercitat acest comerț preced informațiile cu privire la problema industrializării produselor farmaceutice în țara noastră, de la preparatele realizate în oficina și laboratorul farmaciei, pînă la unitățile specializate, aflate în continuă dezvoltare după apariția produselor de sinteză și a medicamentelor finite (D. II : 34 p.).

Rolul farmaciștilor în cercetările medico-legale și condițiile în care acestea s-au desfășurat sînt redate în deplină concordanță cu însăși concepția formulată mulți ani mai tîrziu de profesorul Ștefan Minovici care vedea în farmacist, datorită pregătirii sale științifice și profesionale deosebit de complexe, pe specialistul cel mai competent în exercitarea acestei activități. Modul în care asemenea controale erau efectuate este înfățișat și prin cîteva exemplificări.

De asemenea, este prezentată pe larg contribuția unor farmaciști la analiza băuturilor, alimentelor și a izvoarelor de ape minerale din Muntenia și Moldova, pe lîngă controlul pe care aceștia îl aplicau și asupra preparatelor chimice, a formulelor oficinale și galenice și asupra unor specialități, activitate ce se putea realiza în condiții de deosebită eficiență, ca urmare a bunei lor pregătiri în domeniul chimiei (D. III : 22 p.).

Problema circulației medicamentelor și toxicelor în afara oficinei, combaterea comerțului ilicit prin sancțiuni aplicate celor ce se abăteau de la prevederile legale și rolul farmaciștilor în frînarea acestor practici periculoase formează obiectul unei amănunțite analize (D. IV : 12 p.).

Interesantă este descrierea unor cazuri speciale de folosire a așa-numitelor „medicamente misterioase" (denumirea fiind preluată din documentele vremii), cu consecințe deosebit de grave pentru sănătatea omului (D. V : 9 p.).

În scopul elucidării unor date cuprinse în text, este introdusă o anexă cu exemplificarea termenilor folosiți și menționate sursele de informare consultate, astfel, încît cititorul să le poată regăsi cu ușurință. În continuare, este prezentată o bibliografie selectivă și izvoarele primare, constituite din materialul de arhivă, cercetat la București și Iași. Este cu atît mai mare meritul autorului de a fi recurs la acest fond documentar, cu cît investigațiile respective au necesitat un efort suplimentar pentru descifrarea textelor cirilice sau a celor publicate în limba maghiară. Volumul se încheie cu indicele de nume proprii cuprinse în lucrare.

Conținutul lucrării este îmbogățit și prin cele cinci anexe inserate în ultima parte a cărții, reprezentînd documente din diferite perioade ale secolului trecut.

De asemenea, trebuie menționat faptul că, pentru a realiza un cadru cît mai autentic, mai ales în cazul prezentării datelor de arhivă, autorul a introdus în text unele expresii arhaice românești folosite în practica farmaceutică a acelor timpuri, ca de exemplu : cu toptanul, cu paralîcul, hrisov, pitac, pravilă, vornicia din lăuntru, vapsea etc., însoțite de traducerea lor în limba germană modernă.

În afara materialului de arhivă, au mai fost consultate și folosite alte 300 de surse bibliografice, mai exact, aproape tot ce s-a publicat în domeniul istoriei farmaciei românești în țara noastră la care se mai adaugă și numeroase alte titluri din literatura de specialitate apărută în străinătate : Germania, Austria, Franța, S.U.A.

Lectura și analiza volumului redactat de doctorul Vasile I. Lipan reliefează efortul depus de autor pentru a furniza o cantitate cît mai mare de informații, parte din ele nevalorificate pînă în prezent de literatura farmaceutică publicată în țara noastră.

În același timp, trebuie remarcat actul de cultură ce-i revine de a se face mesagerul peste hotare al bogatului patrimoniu științific și profesional reprezentat de istoria farmaciei românești.

Nu putem încheia fără să subliniem impresionantul volum de muncă depus de autor cu pasiune și probitate științifică în răstimpul a mai multor ani de cercetări.

Deși s-a folosit tehnica xerocopierii, lucrarea este editată în condiții grafice ireproșabile, atît ca punere în pagină, cît și ca prezentare, iar sub raportul conținutului, ea se înscrie printre cărțile de referință ale istoriografiei est-europene apărute în ultima vreme.

GRAZIELLA BAICU

Recenzia a fost prezentată la Ședința de comunicări științifice a Secției de Istoria Medicinii și Farmaciei din cadrul U.S.S.M., Filiala București, în 23 decembrie 1985.

SUMARUL REVISTEI FARMACIA PE ANUL 1986

REFERATE GENERALE

Adriana Popovici — Lipozomii — vectori medicamentoşi (nr. 1) . . . 1

LUCRĂRI ORIGINALE, CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Adriana Popovici, I. Oprişor, I. Papp, L. Ştef, I. Bogathai, Claudia Danciu — Studiul biodisponibilităţi magneziului din noi preparate solide (nr. 1) . 23

Maria Neamţu, R. Săndulescu, I. Grecu — Combinaţii complexe ale unor bioelemente cu aminoacizi. 2. Complecşi simpli şi micşti ai Mg (II) şi Al (III) cu aminoacizi (nr. 1) 29

V. Bota, Alexandrina Oşan, Iulia Kovacs, I. Mathé, Mariana Tambrea — Cercetări cu privire la acţiunea protectoare a fierului asupra activităţii catalazei după administrarea de fenilbutazonă (nr. 1). 39

Laurenţia Ilea, M. Tămaş — Cercetări asupra flavonoidelor din *Betulla verucosa* (nr. 1) 45

C. Sârbu, C. Măruţoiu — Separarea şi detecţia unor tiobenzamide prin cromatografie în strat subţire (nr. 1) 51

A. Gyeresi, Klaudia Szantho, L. Füllop — Determinarea conţinutului de alcaloizi totali, respectiv de hiosciamină de *Scopoliae luridae radix* şi din extract de *Scopolia* (nr. 1). 55

Mirela Făgărăşan, E. Făgărăşan, I. Quai, T. Toma, Maria Ionescu — Studiul metabolizării amitriptilinei la cobai. Implicaţii morfopatologice (nr 1) . 59

D. Dobrescu, Lucia Murgu, Şt. Cilianu, V. Stoicescu, Luminiţa Braloştiţeanu, C. Georgescu, C. Oniscu — Criterii farmacodinamice ale unor substanţe nou sintetizate din seria derivaţilor de acid fenoxiacetic (nr. 2). . . . 65

Vasilica Antonescu, Xeni Camelia Ghiţă, C. Mircioiu — Influenţa substanţelor tensioactive asupra stabilităţii medicamentelor „Furazolidon" suspensie 0,5% pentru uz pediatric (nr. 2) 73

C. Mircioiu, I. Lovin, Raisa Motocescu, D. Bălălău — Studiu experimental şi model teoretic privind cedarea substanţei active dintr-un gel farmaceutic (nr. 2). 79

Gh. Dănilă, M. Nechifor — Cercetări în seria metilxantinelor. *Nota IV.* Unele proprietăţi farmacotoxicologice ale 2, 2, 2-triclor-1-(8-teofilinilhidrazino-etanolului (TH-1506) (nr. 2). 87

Aurelia Cristea — Acţiunea antispastică *in vitro* a unor substanţe de natură *sesquiterpenică* izolate din *Betasites Kablikianus Tausch* (nr. 2) . . 95

D. Dobrescu, Aurelia Cristea, Elimane Ela Marico — Cercetări privind tratamentul encefalomielitei alergice experimentale (E.A.E.) (nr. 2) . . 99

P. Petcu, Ecat. Andronescu, E. Bordaş, Viorica Filipaş, G. Petrişor — Studii experimentale şi clinice cu „Adenostop" (nr. 2) 103

Al. Caşcaval, C. Radu, C. Sîrbu, Şt. Cilianu, Al. Cârstea — Sinteza unor 3-aminometil-fluovone şi derivaţi înruditi cu activitate biologică (nr. 2) 109

M. Pavelescu, Aneta Verbuţă, N. Olaru — Cercetarea toleranţei gastrice a unor siropuri cu clorură de potasiu (nr. 2) 117

V. Zota, Elena Grigorescu, Gh. Zuchi, I. Cornăcel — Cercetări în clasa Tiazolidonelor (nr. 3) 129

Iuliana Popovici, Eliza Gafiţanu, V. Dorneanu, Steriana Braha, Em. Grigorescu, A. Ionescu, P. Gherasim, Iolanda Merk, Zenovia Pricop, Iulia Vasiliu — Contribuţii la realizarea de supozitoare vaginale pe bază de colagen (nr. 3) 135

Iuliana Popovici, Steriana Braha, Eliza Gafiţanu, V. Dorneanu, Em. Grigorescu, A. Ionescu, P. Gherasim, Iolanda Merk — Studii asupra unor geluri de colagen, cu aplicare endovaginală (nr. 3) 141

N. Bărbulescu, Ioana Şaramet, F. Cocu — Sinteza unor noi 2[4'-(arilsulfonil)]-fenil-4-alchil (aril)-tiazoli (nr 3) 149

Crina Maria Popa, Gh. Morait — Contribuţii la determinarea analitică a dipiridamolului. Metode chimice de dozare, gravimetrice şi redoximetrice (nr. 3) 159
Ecaterina Andronescu, E. Bordaş, Viorica Filipaş, P. Petcu — Acţiunea antiinflamatoare a clorofilinei cuprice (nr. 3) 167
Klara Buzogany, Viorica Cucu — Dinamica de acumulare, repartizarea şi conservarea iridoidelor în planta *Leonurus cardiaca L.* şi *L. villosus Desf.* (nr. 3) 173
Ilona Kiss, G. Rácz, G. Tibori — Hidroliza beta-glicozidică a heterozidelor mono- şi sescviterpenice din *Angelica archangelica* (nr. 3) 177
M. Tămaş, E. Făgărăşan, C. Ionescu — Contribuţii la studiul fitochimic al produsului *Salviae folium* (nr. 3) 181
Marioara Monea — Studiul fitochimic al speciei *Grossheimia macrocephala* (Muss. Pusch. D. Sosn. A. Takht), Farm. *Asteraceae* (nr. 3) . . . 187
D. Oţeleanu, Gh. Zuchi, Maria Agnes Dimitriu — Sinteza unor azometine : para-hidroxibenziliden-2-imino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazoli (nr. 4) 193
Iuliana Popovici, Eliza Gafiţanu, Florica Dima, V. Dorneanu, Maria Vasilescu, Anişoara Hriscu, Mariana Voitcu, P. Gherasim, Zenaida Petrescu — Cercetări privind realizarea şi controlul unor dermatoemulsii tip U/A cu lactobionat de eritromicină, utilizate în tratamentul piodermitelor. *Nota I* (nr. 4) 201
T. Stan, L. Armăşescu, Eufemia Ştefănescu, D. Bălălău, Diana Grigorian — Contribuţii la determinarea unor halogeni ca agenţi poluanţi (nr. 4) . 209
Eufemia Ştefănescu, Vasilica Antonescu, D. Bălălău, Elena Bivol, T. Stan — Cercetarea cromatografică a pentazocinei în cazul unor intoxicaţii polimedicamentoase. *Nota I* (nr. 4) 217
Eufemia Ştefănescu, Vasilica Antonescu, D. Bălălău, Elena Bivol, T. Stan — Contribuţii la determinarea spectrofotometrică a pentazocinei (Fortral). *Nota II (nr. 4)* 221
M. I. Popa, Cr. Simionescu, S. Dumitriu, A. Crîngu, A. Stratone, V. Roşca — Determinarea cloramfenicolului din sînge prin cromatografie în faza lichidă de înaltă presiune (nr. 4) 227
Viorica Istudor, Ioana Şaramet, Gherghina Bucur-Cotîrlan, Veronica Dumitrescu — Un promiţător remediu antilitiazic — seminţele speciei Citrullus Vulgaris Schard (nr. 4) 231
Gh. Zuchi, Filip Chiraleu — Cercetări în clasa acizilor fosfonici VII. Studiul spectral RMN al unor esteri fosfonici mono — sau dietilici obţinuţi de la p-hidroxibenzaldehidă şi o-clorbenzaldehidă (nr. 4) 239

INDEXUL AUTORILOR PE ANUL 1986

A

Andronescu Ecaterina 103, 167
Antonescu Vasilica 73, 217, 221

B

Bălălău D. 79, 209, 217, 221
Bărbulescu N. 149
Bivol Elena 217, 221
Bordaș E. 103, 167
Bogathai I. 23
Bota V. 39
Braha Steriana 135, 141
Braloștiteanu Luminița 65
Bucur-Cotîrlan Gherghina 231
Buzogany Klara 173

C

Cascaval Al. 109
Cârstea Al. 109
Chiraleu Filip 239
Cilianu Șt. 65, 109
Cocu F., 149
Cornăcel I. 129
Cristea Aurelia 95, 99
Crîngu A. 227
Cucu Viorica 173

D

Danciu Claudia 23
Dănilă Gh 87
Dima Florica 201
Dimitriu Maria-Agnes 193
Dobrescu D. 65, 99
Dorneanu V. 135, 141, 201
Dumitrescu Veronica 231
Dumitriu S. 229

F

Făgărășan E. 59, 181
Făgărășan Mirela 59
Filipaș Viorica 103, 167
Füllop L. 55

G

Gafițanu Eliza 135, 141, 201
Georgescu C. 65
Gherasim P. 135, 141, 201
Ghiță Xeni-Camelia 73
Grecu I. 29
Grigorescu Elena 129
Grigorescu Em. 135, 141
Grigorian Diana 209
Gyeresi A. 55

H

Hrișcu Anișoara 201

I

Ilea Laurenția 45
Ionescu A. 135, 141
Ionescu C. 181
Ionescu Maria 59
Istudor Viorica 231

K

Kiss Ilona 177
Kovaks Iulia 39

L

Lovin I. 79

M

Marico Ela Elimane 99
Mathé I. 39
Măruțoiu C. 51
Merk Iolanda 135, 141
Mircioiu C. 73, 79
Monea Marioara 187
Morait Gh. 159
Motocescu Raisa 79
Murgu Lucia 65

N

Neamțu Maria 29
Nechifor M. 87

O

Olaru N. 117
Oniscu C. 65
Oprișor I. 23
Oșan Alexandrina 39
Oțeleanu D. 193

P

Papp I. 23
Pavelescu M. 117
Petcu P. 103, 167
Petrescu Zenaida 201
Petrișor G. 103
Popa Crina-Maria 159
Popa M. I. 227
Popovici Adriana 1, 23.
Popovici Iuliana 135, 141, 201
Pricop Zenovia 135

Q

Quai I. 59

R

Rácz G. 177
Radu C. 109
Roșca V. 227

S

Săndulescu R. 29
Sârbu C. 51, 109
Simionescu Cr. 227
Stan T. 209, 217, 221
Stoicescu V. 65
Stratone A. 227
Szantho Klaudia 55

Ș

Șaramet Ioana 149, 231
Ștefănescu Eufemia 209, 217 221
Ștef L. 23

T

Tambrea Mariana 39
Tămaș M. 45, 181
Tibori G. 177
Toma T. 59

V

Vasilescu Maria 201
Vasiliu Iulia 135
Verbuță Aneta 117
Voitcu Mariana 201

Z

Zota V. 129
Zuchi Gh. 129, 193, 239

RECENZIE

ECHIVALENȚA MEDICAMENTELOR

Prof. **I. Grecu** și farm. **R. Săndulescu**
Ed. „Dacia". Cluj-Napoca. 1985. 292 pag.

Recentul volum are o deosebită valoare teoretică și practică, atît pentru farmaciști, cît și pentru ceilalți specialiști care lucrează în domeniul medicamentului.

Prin modul de prezentare, prin ilustrarea cu figuri, diagrame, tabele etc., lucrarea pune la îndemînă, cu multă claritate, un bogat material bibliografic, ce aduce lămuriri variatelor aspecte ce se ridică în fața științelor farmaceutice în continuă dezvoltare.

În cele 11 capitole sînt tratate următoarele probleme :

— echivalența medicamentelor ;
— parametrii biofarmaceutici susceptibili de a modifica activitatea medicamentelor ;
— caracteristicile și natura formei galenice de condiționare ;
— tehnologia de obținere a formei farmaceutice ;
— condiții de conservare, ambalaj ;
— calea de administrare și distribuția medicamentelor ;
— interacțiuni medicamentoase ;
— absorbția medicamentelor ;
— metode de determinare a biodisponibilității ;
— biodisponibilitatea unor forme farmaceutice ;
— substituirea medicamentelor.

Trebuie evidențiată preocuparea pentru : influența formei cristaline, interacțiuni fizice și chimice ale substanțelor medicamentoase în preparatele farmaceutice ; interacțiuni medicament-medicament și medicament-alimente ; corelările determinărilor *in vivo* — *in vitro* pentru evaluarea biodisponibilității și altele.

Apreciind efortul depus de autori pentru o bună sistematizare a materialului, pentru definițiile clare și exemplele alese, considerăm că volumul este util și studenților în farmacie și medicină, care au astfel la îndemînă, în mod concis, o serie de orientări necesare.

Maria Medianu

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Д. Оцеляну, Г. Зуки, Мария Агнес Димитриу — Синтез некоторых азометинов: пара-гидроксибензилиден-2-имино-5-*R*-меркапто-1,3, 4-тиадиазолов 193

Юлияна Попович, Елиза Гафицяну, Флорика Дима, В. Дорняну, Мария Василеску, Анишоара Гришку, Мариана Воитку, П. Герасим, Зенаида Петреску — Исследование в связи с реализацией и контролем некоторых дерматоэмульсий типа И/*А*, содержащих лактобионат эритромицина, используемых при лечении пиодермитов. *Заметка I* 201

Т. Стан, Л. Армэшеску, Еуфемия Штефэнеску, Д. Бэлэлэу, Диана Григориян — Вклад в вопрос выявления некоторых галогенов, как загрязняющих факторов 209

Еуфемия Штефэнеску, Василика Антонеску, Д. Бэлэлэу, Елена Бивол, Т. Стан — Хроматографическое исследование пентазоцина при случаях полимедикаментозного отравления. *Заметка I* 217

Еуфемия Штефэнеску, Василика Антонеску, Д. Бэлэлэу, Елена Бивол, Т. Стан — Вклад в вопрос о спектрофотометрическом определении пентазоцина (Фортрал). *Заметка II* 221

М. И. Попа, Кр. Симионеску, С. Думитриу, А. Крынгу, А. Стратоне, В. Рошка — Определение хлорамфеникола в крови при помощи хроматографии в жидкой фазе высокого давления 227

Виорика Истудор, Иоана Сарамет, Гергина Букур-Котырлан, Вероника Думитреску — Обнадеживающие антилитиазическое средство — семена вида *Citrullus Vulgaris Schard* 231

Г. Зуки, Ф. Киралеу — Исследования в классе фосфоновых кислот. VII спектральный анализ *RMN* моно- или диэтиловых фосфоновых эфиров, полученных из р-гидроскибензальдегида и о-хлорбензальдегид 239

Рецензии

Содержание журнала 1986 г.

Индекс авторов

1987 MAJ 2 7

SUMAR

Pag.

D. Oţeleanu, Gh. Zuchi, Maria Agnes Dimitriu — Sinteza unor azometine: para-hidroxibenziliden-2-imino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazoli . . . 193

Iuliana Popovici, Eliza Gafiţanu, Florica Dima, V. Dorneanu, Maria Vasilescu, Anişoara Hrîşcu, Mariana Voitcu, P. Gherasim, Zenaida Petrescu — Cercetări privind realizarea şi controlul unor dermatoemulsii tip U/A cu lactobionat de eritromicină, utilizate în tratamentul piodermitelor *Nota I.* 201

T. Stan, L. Armăşescu, Eufemia Ştefănescu, D. Bălălău, Diana Grigorian — Contribuţii la determinarea unor halogeni ca agenţi poluanţi . . 209

Eufemia Ştefănescu, Vasilica Antonescu, D. Bălălău, Elena Bivol, T. Stan — Cercetarea cromatografică a pentazocinei în cazul unor intoxicaţii polimedicamentoase. *Nota I.* 217

Eufemia Ştefănescu, Vasilica Antonescu, D. Bălălău, Elena Bivol, T. Stan — Contribuţii la determinarea spectrofotometrică a pentazocinei (Fortral). *Nota II* 221

M. I. Popa, Cr. Simionescu, S. Dumitriu, A. Crîngu, A. Stratone, V. Roşca — Determinarea cloramfenicolului din sînge prin cromatografie în faza lichidă de înaltă presiune 227

Viorica Istudor, Ioana Şaramet, Gherghina Bucur-Cotîrlan, Veronica Dumitrescu — Un promiţător remediu antilitiazic — seminţele speciei *Citrullus Vulgaris* Schard 231

Gh. Zuchi, Filip Chiraleu — Cercetări în clasa acizilor fosforici VII. Studiul spectral RMN al unor esteri fosforici mono- sau dietilici obţinuţi de la p-hidroxibenzaldehidă şi o — clorbenzaldehidă 239

Recenzii

Sumarul revistei pe anul 1986

Indexul autorilor pe 1986

„Cititorii din străinătate se pot abona prin ROMPRESFILATELIA — sectorul Export-import presă P. O. Box 12-201 Telex 10376, Bucureşti, Calea Griviţei nr. 64—66".

EDITURA MEDICALĂ

I. P. Informaţia c. 2496

42 414

Lei 10